Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Frommhold

Strahlentherapie der Lymphogranulomatose
Ergebnisse des Medizinischen Strahleninstitutes von 1956-1966

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annemargret Niebuhr
aus Neddernhude

1970

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Frommhold

Strahlentherapie der Lymphogranulomatose
Ergebnisse des Medizinischen Strahleninstitutes von 1956-1966

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annemargret Niebuhr
aus Neddernhude

1970

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Mayer

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Feine
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Frommhold

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Herrn Professor Dr. U. Feine möchte ich für die Uberlassung des Themas und seine Unterstützung, mit der er stets hilfsbereit den Fortgang der Arbeit verfolgte, an dieser Stelle herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A. Einführung	.....	1
I. Bemerkungen zur Atiologie und zum Wesen der Lymphogranulomatose	.....	1
II. Fragestellung	.....	3
B. Krankengut	.....	4
I. Diagnosestellung und allgemeiner histologischer Befund	.....	4
II. Geschlechtsverteilung	.....	5
III. Altersverteilung	.....	5
IV. Altersverteilung bei Geschlechtern	.....	7
V. Stadieneinteilung	.....	8
VI. Lokalisationen	.....	11
VII. Therapie	.....	14
1. Chirurgie	.....	14
2. Strahlentherapie	.....	15
3. Chemotherapie	.....	20
C. Ergebnisse	.....	22
I. Überlebenszeit nach Beginn der ersten Behandlung	.....	22
1. Gesamtkollektiv	.....	22
2. Die Gestorbenen	.....	28
a) Geschlecht	.....	28
b) Alter	.....	29
3. Die Lebenden	.....	30
II. Überlebenszeit und Dauer der Anamnese	.....	32
III. Überlebenszeit und Erkrankungsstadium	.....	33
IV. Remissionen	.....	35
V. Einfluß der Therapie auf die Überlebenszeit	.....	36
D. Diskussion	.....	40
E. Zusammenfassung	.....	48
F. Literaturverzeichnis	.....	50

A. Einführung

I. Bemerkungen zur Ätiologie und zum Wesen der Lymphogranulomatose

Die Ursache dieser Systemerkrankung, deren Krankheitsbild Hodgkin im Jahre 1832 zum erstenmal beschrieb, ist heute noch nicht bekannt. Es ist noch ungeklärt, ob es sich um einen infektiösen Prozess oder um eine maligne Geschwulst handelt.

CHAOUL und LANGE (1923) sehen in der Lymphogranulomatose einen chronisch entzündlichen, infektiösen Prozess, und ebenso sprechen ASCHOFF (1926), BAENSCH (1936) und MATKÓCZY (1936) von einer Infektionskrankheit. Auch LETTERER (1959) vertritt die Ansicht, daß das Lymphogranulom eine Infektionskrankheit darstellt, wenngleich es bislang nicht gelungen ist, den Erreger nachzuweisen. von ALBERTINI (1953) glaubt, es müsse an der entzündlichen Natur des Lymphogranuloms so lange festgehalten werden, bis die Geschwulstnatur in überzeugender Weise bewiesen sei.

Neigten lange Zeit viele Autoren dazu, die Lymphogranulomatose für eine Infektionskrankheit mit unbekanntem Erreger zu halten, so gibt es seit Jahren nicht wenige Stimmen, die von dieser Theorie abrücken und das Leiden als neoplastische Erkrankung ansehen (HEILMEYER u. BEGEMANN, 1951; HEALY, AMORY u. FRIEDMAN, 1955; MEIGHAN u. RAMSAY, 1963). BÜCHNER (1960) weist auf die krankhafte Wucherung der Reticulumzellen hin und stellt diese ganz in den Vordergrund. Für die Tumornatur spricht auch die weitgehende Ähnlichkeit der Lymphogranulomzellen und der Sternbergzellen mit den Tumorzellen (HEILMEYER, 1966). Als besonderes Kriterium für die Geschwulstnatur des Morbus Hodgkin nennt HEILMEYER (1966) das sogenannte kliniinische Tumorgesetz, das nur bei neoplastischen Erkrankungen, doch nie bei Entzündungen beobachtet wird; nach dem klinischen Tumorgesetz werden mit dem Fortschreiten der Erkrankung die Remissionszeiten nach jeweiliger Behandlung immer kürzer. Als weitere Kennzeichen für die Tumorätiologie wertet HEILMEYER (1966) die schleichende Entstehung und die

absolute Irreversibilität der Krankheit; auch das malignen Prozessen entsprechende Verhalten der Lymphogranulomatose gegenüber der Tumortherapie spricht für ein neoplastisches Geschehen. Andererseits zeigt die Lymphogranulomatose die Besonderheit, daß es im Verlauf der Erkrankung neben den tumorösen Veränderungen zu Entzündungserscheinungen kommt.

Der Systemcharakter der Lymphogranulomatose wirft auch die Frage auf, auf welche Art und Weise die Erkrankung entsteht. Die Frage, ob die Krankheit unilokulär oder multilokulär beginnt, ist entscheidend für die zu ergreifenden therapeutischen Maßnahmen. Nimmt man eine lokale Entstehung an, so wird ein energisches Vorgehen im Vordergrund stehen, um den Primärherd zu entfernen oder zu vernichten, während bei einem ubiquitären Beginn eine allgemeine und vorwiegend konservative Behandlung gefordert werden müßte (GROSS, ZACH und SCHULTEN, 1966; RUBIN, 1965). HEALY, AMORY und FRIEDMAN (1955) weisen darauf hin, daß die Annahme eines unizentrischen Ursprungs durch den häufigen Befall eines einzigen Lymphknotens oder einer kleinen Lymphknotengruppe unterstützt wird, und sehen diese Ansicht durch die relativ höhere Überlebensrate bestätigt, die Patienten, die zum erstenmal im Stadium I untersucht werden, erreichen. Diese Beobachtung, daß viele Patienten, bei denen bei regional-lokalisierter Erkrankung eine intensive Strahlenbehandlung durchgeführt wurde, lange Überlebenszeiten von 5, 10, 15 und mehr Jahren aufweisen, wird auch von KAPLAN (1966) sehr ausdrücklich betont. Einen weiteren Beweis gegen die Hypothese einer von Beginn an generalisierten Systemerkrankung sieht KAPLAN (1966) in der Überlegung, daß in diesem Falle lokale Behandlungsmethoden wie Chirurgie und Strahlentherapie keine Heilungsmöglichkeiten bieten könnten. Auch HILTON und SUTTON (1962) vertreten die Auffassung, daß die Hodgkin'sche Erkrankung unilokulär in einer Drüsengruppe beginnt.

II. Fragestellung

So wie sich die Auffassungen über die Atiologie und das Wesen der Hodgkin`schen Erkrankung wandelten, trat auch eine Änderung des therapeutischen Vorgehens ein. Der Behandlung mit kleinen vorsichtigen Dosen folgte die Anwendung der sogenannten Herdvernichtungsdosen in der Therapie der Lymphogranulomatose.

In einer Untersuchung, die das Krankengut aus den Röntgen-Radiumabteilungen der Medizinischen und Chirurgischen Universitäts-Kliniken in Tübingen von 1923 bis 1951 umfaßt, zeigte BAUER (1953), daß sich mit der Änderung der Bestrahlungstechnik und Dosierung eine Verbesserung der Überlebenszeiten nach Behandlungsbeginn ergab.

In der vorliegenden Arbeit wird über 115 Fälle mit Lymphogranulomatose berichtet, die in den Jahren 1956 bis 1966 im Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen behandelt wurden. Es wird eine Übersicht über das Krankengut und die Behandlungsmöglichkeiten gegeben. Der Einfluß von Geschlecht, Alter, Anamnese und Krankheitsstadium auf die Überlebenszeit wird untersucht, und es soll geprüft werden, ob dadurch irgendwelche prognostischen Hinweise zu erlangen sind. Besonders interessiert auch die Frage, ob nach der Einführung der Hochvolttherapie in den Ergebnissen ein Wandel eingetreten ist.

B. Krankengut

Das bearbeitete Krankengut umfaßt 115 Patienten, die in der Zeit vom 1.1.1956 bis zum 31.12.1966 im Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen behandelt wurden. Am Ende der Beobachtungszeit waren 62 Patienten verstorben. In dieser Untersuchung sind auch die Lymphogranulomatosen enthalten, die eine akute Verlaufsform zeigten und innerhalb kurzer Zeit zum Tode führten.

I. Diagnosestellung und allgemeiner histologischer Befund

Zur Diagnosestellung konnte bei 108 Patienten eine Probeexcision durchgeführt werden. In drei Fällen wurde eine Probethorakotomie vorgenommen und je einmal erfolgte eine Laparatomie, Appendektomie und Laminektomie. Ein Patient lehnte die Probeexcision ab.
Eine Übersicht über das Ergebnis der histologischen Untersuchungen gibt Tabelle 1.

Lymphogranulomatose	89
Atypische Lymphogranulomatose	5
Verdacht auf Lymphogranulomatose	8
Frühform einer Lymphogranulomatose	1
Paragranulom	2
Lymphogranulomatose mit Übergängen ins Sarkom	2
Unspezifischer Sinuskatarrh	1
Chronische unspezifische Lymphadenitis	4
Chronische unspezifische Entzündung	2

Tabelle 1. Histologische Diagnose bei 114 Patienten.

Die Fälle, bei denen die histologische Diagnose Lymphogranulom nicht ausgesprochen werden konnte, wurden in das bearbeitete Krankengut mit aufgenommen, da die klinische Untersuchung charakteristische Befunde eines Morbus Hodgkin ergaben, und die Erkrankungen vor allem auch in ihrem Verlauf jeweils typische Merkmale einer Lymphogranulomatose zeigten. Dies gilt

auch für den einen Patienten, der eine Probeexcision ablehnte.
Auf eine feingewebliche Klassifizierung und Auswertung wurde verzichtet, da in mehreren Fällen nur die Diagnose ohne ausführliche Beschreibung vorlag, oder die Befundberichte nicht zur Verfügung standen. Eine weitere Schwierigkeit, das Material einheitlich zu beurteilen, ergab sich daraus, daß die mikroskopischen Untersuchungen in verschiedenen pathologischen Instituten durchgeführt worden sind.

II. Geschlechtsverteilung

Bei unseren Patienten zeigte sich ein Überwiegen der Erkrankung beim männlichen Geschlecht:

64 Männer = 55,65%
51 Frauen = 44,35%

Diese Beobachtung, daß Männer häufiger von der Hodgkin'schen Erkrankung betroffen werden als Frauen, findet sich in den meisten Statistiken. Über einen bevorzugten Befall des männlichen Geschlechts berichten PETERS (1950), VIDEBAEK (1950), HEILMEYER u. BEGEMANN (1951), FIEBELKORN, SCHERER u. KERSTEN (1954), VOGELSANG u. TÖBBEN (1956), TRUBESTEIN (1956), MEIGHAN u. RAMSAY (1963), FAYOS u. Mitarbeiter (1965), GROSS, ZACH u. SCHULTEN (1966), MUSSHOFF u. Mitarbeiter (1966), ULTMANN (1966), STASEK (1967).
Eine für beide Geschlechter gleiche Verteilung fand WINTERHALTER (1961) bei 140 Fällen mit Lymphogranulomatose. In einigen Statistiken wurde auch ein Uberwiegen des weiblichen Geschlechts festgestellt (CURTI u. MAURER, 1959; TOPOL, 1961; HERMS,1965). Ein zahlenmäßiges Überwiegen der Frauen beobachteten ebenfalls HOHL, SARASIN u. BESSLER (1951) in ihrem Krankengut, doch sind die Autoren der Auffassung, daß bei der Lymphogranulomatose eine eigentliche Geschlechtsdisposition nicht besteht.

III. Altersverteilung

Die Lymphogranulomatose kann in jedem Lebensalter auftreten und muß immer differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen

werden (HOHL, SARASIN u. BESSLER, 1951; VOGELSANG u. TÖBBEN, 1956; GROSS, ZACH u. SCHULTEN, 1966).
In unserem Krankengut sind alle Altersstufen betroffen, das Erkrankungsalter erstreckt sich von 3 Jahren bis zu 75 Jahren. Eine Verteilung der Patienten auf die einzelnen Altersgruppen (Tabelle 2) zeigt ein Häufigkeitsmaximum zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr.

Alter in Jahren	Anzahl der Fälle n	%
bis 9	1	0,9
10 - 19	18	15,7
20 - 29	35	30,4
30 - 39	25	21,7
40 - 49	19	16,5
50 - 59	8	7,0
60 - 69	3	2,6
70 - 79	6	5,2
Insgesamt	115	100,0

Tabelle 2.
Altersverteilung bei 115 Fällen mit Lymphogranulomatose.

Dieser Befund stimmt mit den Beobachtungen vieler Autoren überein (PETERS, 1950; VIDEBAEK, 1950; VOGELSANG u. TÖBBEN, 1956; MEIGHAN u. RAMSAY, 1963; FAYOS u. Mitarbeiter, 1965; MUSSHOFF u. Mitarbeiter, 1966; STASEK, 1967). TRÜBESTEIN (1956) stellte in seinem Krankengut einen Gipfel der Altersgefährdung zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr fest, 54% seiner Patienten erkrankten im 2. und 3. Dezenium.
Ein Überwiegen des Morbus Hodgkin in den jüngeren und mittleren Lebensaltern ergibt sich auch, wenn man die Alterskurve der gesamten Bevölkerung berücksichtigt. In einer Darstellung verglichen GROSS, ZACH und SCHULTEN (1966) die Altersverteilung von 700 Patienten mit Lymphogranulomatose mit dem Altersaufbau der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik und fanden einen deutlichen Erkrankungsgipfel zwischen 15 und 35 Jahren,

im höheren Lebensalter zeigte sich eine eindeutige Abnahme der Erkrankungshäufigkeit.
Das durchschnittliche Alter unserer Patienten bei Krankheitsbeginn beträgt 33,9 Jahre. TOPOL (1961) errechnete für 66 Patienten ein Durchschnittsalter von 46,3 Jahren.

IV. Altersverteilung bei Geschlechtern

Die Alters- und Geschlechtsverteilung bei Erkrankungsbeginn ist in Abbildung 1 dargestellt. Bei Männern und Frauen zeigt sich eine deutliche Altersdisposition in den jüngeren und mittleren Jahrgängen, beide Gipfelwerte liegen in der 3. Lebensdekade. In den höheren Altersstufen sinkt die Häufigkeit ab. Das Maximum der Erkrankungsfälle liegt beim männlichen Geschlecht zwischen 20 und 49 Jahren (73,4%), beim weiblichen

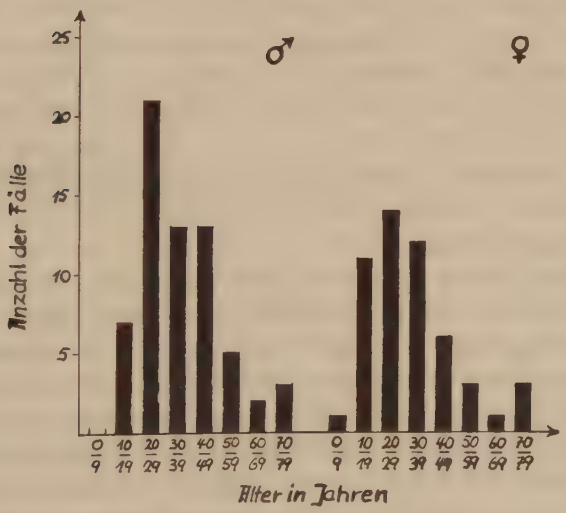

Abbildung 1.
Alters- und Geschlechtsverteilung bei
115 Patienten mit Lymphogranulomatose.

zwischen 10 und 39 Jahren (72,5%). Dieser Unterschied in der Alterskurve drückt sich - wenn auch gering - im durchschnittlichen Erkrankungsalter aus:

Männer - 35,2 Jahre
Frauen - 32,2 Jahre.

Als Durchschnittsalter beim Auftreten des ersten Symptoms gibt VIDEBAEK (1950) für Männer 34 Jahre und für Frauen 33 Jahre an. Dagegen stellte TOPOL (1961) beim weiblichen Geschlecht (46,9 Jahre) ein höheres Durchschnittsalter als beim männlichen (45,4 Jahre) fest.

V. Stadieneinteilung

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Vorschlägen für eine klinische Einteilung der Lymphogranulomatose, die den Ausbreitungsgrad der Krankheit zur Zeit der Diagnose oder der ersten Behandlung beschreibt. Eine solche Klassifizierung ist notwendig und von entscheidender Bedeutung, denn das räumliche Ausmaß der Erkrankung bestimmt das therapeutische Vorgehen und gibt wertvolle prognostische Hinweise (HOHL, SARASIN u. BESSLER, 1951; BAUER, 1953; FIEBELKORN, SCHERER u. KERSTEN, 1954; HILTON u. SUTTON, 1962; MUSSHOFF u. Mitarbeiter, 1966; MUSSHOFF, STRICKSTROCK u. BOUTIS, 1967). PETERS (1950) sieht in dem Grad der Ausdehnung, der sich beim Einsetzen der Behandlung findet, den wichtigsten Faktor, der den Krankheitsverlauf und die Lebenserwartung beeinflußt.
Für die Prognose entscheidend ist aber auch der Krankheitscharakter (HOHL, SARASIN u. BESSLER, 1951; BAUER, 1953), und dieser läßt sich nur durch die Beobachtung des Krankheitsverlaufes beurteilen. Die Schnelligkeit der Progredienz ist sehr unterschiedlich. Neben akuten, sehr malignen und therapieresistenten Verlaufsformen, die in wenigen Wochen oder Monaten zum Tode führen, gibt es solche Fälle, die von einer chronischen oder langsamen progressiven Form des Leidens betroffen sind; und weiter wird über Patienten berichtet, die Jahre und Jahrzehnte ohne Beschwerden und ohne nachweisbare Krankheitserscheinungen überleben.

HERMS (1965) vergleicht die Untersuchung bei Therapiebeginn mit einer Momentanaufnahme, die von der Dynamik und dem Charakter der Krankheit nichts erkennen läßt.
Für die Unterteilung unseres Krankengutes in klinische Stadien benutzten wir die in Tabelle 3 aufgeführte Klassifizierung und folgten damit einem Vorschlag von MUSSHOFF und Mitarbeitern (1966).

Stadium I	Befall einer Lymphknoten-Region supra- oder infradiaphragmal
Stadium II	Befall von zwei oder mehreren Lymphknoten-Regionen supra- oder infradiaphragmal
Stadium III	Befall von zwei oder mehreren Lymphknoten-Regionen supra- und infradiaphragmal
Stadium IV	Generalisation mit extraglandulärem Befall

Tabelle 3.
Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose nach der räumlichen Ausbreitung der Erkrankung.

Bei der Einteilung blieb der Erkrankungsverlauf unberücksichtigt. In dem Stadium IV, dem Stadium der Generalisation, wurden solche Fälle zusammengefaßt, bei denen die Erkrankung nicht mehr auf das Lymphknotensystem beschränkt war, sondern bei denen entweder andere Organe durch Metastasierung befallen waren, oder das Granulom durch direktes Übergreifen in das benachbarte Gewebe eingedrungen war. Auch die Patienten, bei denen sich bei Behandlungsbeginn eine Vergrößerung der Milz fand, wurden dem Stadium IV zugeteilt. Eigentlich sollte der Milzbefall wie der Befall einer Lymphknotenregion gewertet und nicht dem Generalisationsstadium zugerechnet werden; denn da die Milz ein Organ des lymphatischen Systems ist,

läßt sich ihr Befall nicht mit dem anderer Organe vergleichen (MUSSHOFF, STRICKSTROCK u. BOUTIS, 1967).
Dei Einteilung unserer Patienten in die verschiedenen Krankheitsstadien findet sich in Tabelle 4; sie gibt gleichzeitig Auskunft über die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Stadien. Die Aufstellung zeigt, daß sich die meisten Kranken

Stadium	Männer		Frauen		Insgesamt	
	n	%	n	%	n	%
I	18	28	13	26	31	27
II	24	38	20	39	44	38
III	6	9	2	4	8	7
IV	16	25	16	31	32	28
Insges.	64	100	51	100	115	100

Tabelle 4.
Einteilung in Krankheitsstadien bei Behandlungsbeginn.

bei Beginn der Behandlung im Stadium II befanden (38%). Bei 27% war die Lymphogranulomatose noch auf eine Lymphknotenregion beschränkt (Stadium I), 7% der Fälle wurden dem Stadium III zugeordnet. Das Stadium IV weist mit 28% ungefähr die gleiche Häufigkeit wie das Stadium I auf.
Beide Geschlechter waren in jedem Krankheitsstadium vertreten. Das Erkrankungsmaximum lag in den Stadien I, II und IV zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr, im Stadium III zwischen dem 40. bis 49. Lebensjahr.

VI. Lokalisationen

Die Lymphogranulomatose ist eine universelle Erkrankung und kann sich überall dort entwickeln, wo mesenchymale Reticulumzellen vorkommen (HEILMEYER u. BEGEMANN, 1951); es gibt kaum ein Organ, in dem nicht lymphogranulomatöse Erscheinungen gefunden worden sind. Die Ausbreitung geschieht entweder auf dem Lymph- oder Blutweg oder per continuitatem.
Die Lymphknotenschwellungen sind zuerst meist nur in einer Region nachzuweisen. Mit der Zeit dehnt sich die Erkrankung dann auf immer neue Lymphdrüsen aus, und früher oder später entwickeln sich lymphogranulomatöse Herde auch in anderen Organen außerhalb des Lymphknotensystems. Hin und wieder werden in der Literatur auch Fälle beschrieben, bei denen extraglanduläre Herde als primäre Lokalisation eines Morbus Hodgkin gefunden worden sind.

Regionen	Lokalisationen			
	Stadium I		Stadium I - IV	
	n	%	n	%
cervical	22	71,0	142	38,2
axillär	5	16,1	73	19,6
inguinal	1	3,2	35	9,4
mediastinal	3	9,7	68	18,3
abdominal			5	1,3
Lunge			5	1,3
Leber			21	5,6
Milz			15	4,0
Knochen			6	1,6
Haut			2	0,5

Tabelle 5.
Lokalisation der Krankheitsherde bei Behandlungsbeginn.

Über die Häufigkeit der einzelnen Krankheitslokalisationen bei Behandlungsbeginn gibt Tabelle 5 eine Übersicht. Die

cervikalen, supra- und infraclaviculären, retroauriculären und nuchalen Herde wurden in einer Gruppe zusammengefaßt. Am häufigsten waren die Lymphknoten im cervikalen Bereich befallen, dann folgen die axillären, mediastinalen und inguinalen Regionen. Ein Befall der abdominalen Lymphknoten wurde viel seltener gefunden.
Die Häufigkeitsfolge, die die Zusammenstellung in Tabelle 5 zeigt, stimmt mit den Beobachtungen von MEIGHAN und RAMSAY (1963) zur Zeit der Diagnosestellung überein. HOHL, SARASIN und BESSLER (1951) und zum WINKEL (1965) geben bei Behandlungsbeginn nach den Halslymphknoten eine häufigere Affektion der mediastinalen als der axillären Drüsen an.
Bei 15 unserer Patienten (13,0%) wurde bei der Untersuchung zu Behandlungsbeginn eine Milzvergrößerung festgestellt und 21 Patienten (18,3%) wiesen eine Hepatomegalie auf.
In einer statistischen Erhebung, die 700 Fälle umfaßt, fanden GROSS, ZACH und SCHULTEN (1966) bei der Aufnahmeuntersuchung bei rund 35% der Patienten eine Vergrößerung der Leber und bei rund 28% der Kranken eine Milzvergrößerung. Die Autoren sind aber der Ansicht, daß ein Befall der Milz häufiger vorliegt als ein Befall der Leber, und sie betrachten den diagnostischen Wert einer Hepatomegalie als Zeichen einer Beteiligung der Leber an der Lymphogranulomatose als gering.
In Tabelle 6 sind Beobachtungen über die Häufigkeit der Hepato- und Splenomegalie aus dem Schrifttum zusammengestellt. Es handelt sich um Befunde, die bei der Aufnahme, der Diagnose oder bei Behandlungsbeginn erhoben wurden. Die Übersicht zeigt, daß manche Autoren ein häufigeres Vorkommen einer Splenomegalie fanden, während andere seltener eine Vergrößerung der Milz als der Leber beobachteten.
Andere extraglanduläre Herde treten sehr viel seltener auf. Bei 4,3% unserer Kranken (5 Fälle) war das Skelettsystem betroffen. GROSS, ZACH und SCHULTEN (1966) stellten bei 7% ihrer Fälle eine Lymphogranulomatose der Knochen bei der Aufnahme fest, und ULTMANN (1966) berichtet von 6% mit Knochenbefall.
Betrachtet man die Verteilung der ersten Drüsenmanifesta-

Autor	Anzahl d. Fälle	Milzvergrößerung n	%	Lebervergrößerung n	%
Hohl, Sarasin u. Bessler (1951)	278	18		6	
Musshoff u. Mitarbeiter (1966)	289	54		24	
zum Winkel (1965)	154	11		12	
Gross, Zach u. Schulten (1966)	700	201	28	246	35
Ultmann (1966)	135	29	21	32	24

Tabelle 6.
Häufigkeit der Hepato- und Splenomegalie - Literaturübersicht.

tionen (Stadium I), so zeigt sich auch hier, daß die Affektionen im Halsbereich an erster Stelle stehen, während die übrigen Lymphknotenregionen weitaus seltener primär befallen sind (Tabelle 5). Über die gleiche Beobachtung bei ihrem Krankengut berichten FIEBELKORN, SCHERER und KERSTEN (1954) und STASEK (1967). Die Beständigkeit dieses Befundes legt den Gedanken nahe, daß die Erkrankung einen unizentrischen Ursprung hat (HEALY, AMORY u. FRIEDMAN, 1955).
Vereinzelt wird in der Literatur auch ein isolierter Organbefall als erste klinische Manifestation beschrieben. GROSS, ZACH und SCHULTEN (1966) berichten von einem Patienten, bei dem die Milz das erste nachweisbar erkrankte Organ war, und FIEBELKORN, SCHERER und KERSTEN (1954) beobachteten in zwei Fällen einen Knochenherd als erstes Symptom.
Einen primären Befall extaglandulärer Herde konnten wir in unserem Krankengut nicht finden.

VII. Therapie

Für die Behandlung der Lymphogranulomatose stehen die Chirurgie und die Strahlentherapie als lokale Behandlungsmethoden zur Verfügung und die Chemotherapie als Allgemeinbehandlung. Die Auswahl der jeweils anzuwendenden Therapie oder die Kombination der einzelnen Behandlungsformen richtet sich immer nach der klinischen Ausdehnung der Erkrankung und dem bisherigen und vermutlich zu erwartenden Verlauf.

1. Chirurgie

Als alleinige entscheidende Behandlung des Morbus Hodgkin läßt sich die Chirurgie nur sehr begrenzt anwenden (GRACE u. MITTELMAN, 1966). Die häufigste Indikation für einen chirurgischen Eingriff bei Lymphogranulomatose ist die Probeexcision oder die Exstirpation eines veränderten Lymphknotens, um durch eine histologische Untersuchung die Diagnose zu stellen.
Eine gewisse Rolle spielt die operative Therapie im Stadium I, wenn die Erkrankung noch auf eine Drüsengruppe beschränkt ist. Bei völlig lokalisierter Lymphogranulomatose schlägt HEILMEYER (1966) die chirurgische Totalexstirpation der befallenen Lymphknoten und eine anschliessende Nachbestrahlung vor, da das chirurgische Vorgehen oft nicht zu einer Heilung führt. Ebenso empfehlen HEALY, AMORY und FRIEDMAN (1955) eine postoperative Strahlenbehandlung, auch wenn bei Frühfällen der Eindruck besteht, der Tumor sei völlig entfernt worden. Wenn möglich, sollte bei der totalen Ausräumung eines lokalisierten Halslymphoms die nächstgelegene Drüsenstation miterfaßt und intensiv nachbestrahlt werden (MOESCHLIN, 1960).
Vereinzelt werden auch langdauernde Erfolge nach ausschließlich chirurgischer Behandlung mitgeteilt. So berichtet SLAUGHTER (1965) über eine kleine Gruppe Patienten, die nach radikaler chirurgischer Excision eines lokalisierten Herdes Remissionen von 12 bis 20 Jahren aufweisen. GRACE und MITTELMAN (1966) vertreten hingegen die Ansicht, daß der Wert der chirurgischen Excision als definitive Behandlungsmethode der Lymphogranulomatose nicht erwiesen sei.

2. Strahlentherapie

Bei der Behandlung der Hodgkin'schen Erkrankung hat die Strahlentherapie die größte Bedeutung. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, bei vielen Fällen monate- und jahrelange Remissionen zu erzielen und Überlebenszeiten von langer Dauer zu erreichen. Die Strahlenbehandlung ist bei der Lymphogranulomatose die Therapie der Wahl und hat sich heute allgemein durchgesetzt (HERMS, 1965). Ihre Wirkung beruht auf der Zerstörung des gewucherten Gewebes (HEILMEYER u. BEGEMANN, 1951), und bei ausreichender Dosierung der energiereichen Strahlen ist es möglich, die Erkrankung am Behandlungsort zu heilen (MUSSHOFF, STRICKSTROCK u. BOUTIS, 1967).

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der klinischen Ausdehnung der Krankheit und der Verlaufsform. Wenn keine schweren allgemeinen Krankheitserscheinungen bestehen, und das Leiden nicht einen raschen malignen Verlauf zeigt, ist bei noch lokalisierten Fällen der alleinigen intensiven Strahlentherapie unbedingt der Vorzug zu geben (BAUER,1953; FIEBELKORN, SCHERER u. KERSTEN,1954; zum WINKEL, 1965; KAPLAN, 1966). Nur bei Fällen mit schwerer Allgemeinsymptomatik und in fortgeschrittenen und generalisierten Stadien ist die zusätzliche Gabe von Zytostatika indiziert (HOHL, SARASIN u. BESSLER, 1951; FIEBELKORN, SCHERER u. KERSTEN, 1954; MOESCHLIN, 1960; TOPOL, 1961; HERMS, 1965; HEILMEYER, 1966; KARNOFSKY, 1966; MUSSHOFF, STRICKSTROCK u. BOUTIS, 1967).

Das therapeutische Vorgehen, das im Strahleninstitut der Universität Tübingen praktiziert wurde, entspricht den oben dargestellten Behandlungsgrundsätzen.

Während dem hier besprochenen Zeitabschnitt ist eine Änderung der Bestrahlungsmethode eingetreten. Bei den Kranken wurde in der ersten Zeit eine konventionelle Röntgentiefentherapie durchgeführt; im Laufe der Jahre ist* die Hochvolttherapie mit schnellen Elektronen, ultraharten Röntgenstrahlen und Kobalt 60 ersetzt worden.

*die Orthovoltbestrahlung durch

Konventionelle Röntgentherapie Oberflächendosis pro Lokalisation	n	Hochvolttherapie Herddosis pro Lokalisation	n
cervical - supraclaviculär			
bis 1000 r	10	bis 1000 R	1
1100 - 2000 r	36	1100 - 2000 R	6
2100 - 3000 r	27	2100 - 3000 R	35
3100 - 4000 r	10	3100 - 4000 R	43
4100 - 5000 r		4100 - 5000 R	25
über 5100 r		über 5100 R	2
axillär			
bis 1000 r	1	bis 1000 R	2
1100 - 2000 r	31	1100 - 2000 R	2
2100 - 3000 r	8	2100 - 3000 R	11
3100 - 4000 r	2	3100 - 4000 R	23
4100 - 5000 r		4100 - 5000 R	8
über 5100 r		über 5100 R	
inguinal			
bis 1000 r		bis 1000 R	
1100 - 2000 r	18	1100 - 2000 R	1
2100 - 3000 r	2	2100 - 3000 R	9
3100 - 4000 r		3100 - 4000 R	19
4100 - 5000 r		4100 - 5000 R	4
über 5100 r		über 5100 R	

Tabelle 7.
Häufigkeit der bestrahlten Regionen und Organe mit verschiedenen Bestrahlungsmethoden, und Angabe der applizierten Oberflächendosis oder Herddosis.

Bei der Durchführung der Strahlentherapie bestimmen der Allgemeinzustand des Patienten, die Tumorsituation und die Verträglichkeit der Bestrahlung die Höhe der Einzel- und Gesamtdosen und die Bestrahlungsdauer, das heißt, daß bei jedem Fall die Strahlenbehandlung individuell gestaltet werden muß.

Einen Uberblick über die Höhe der Strahlendosen, die bei der Behandlung der Lymphogranulomatose appliziert wurden, zeigt Tabelle 7. Für die konventionelle Röntgentherapie ist die

Konventionelle Röntgentherapie Oberflächendosis pro Lokalisation	n	Hochvolttherapie Herddosis pro Lokalisation	n
mediastinal - hilär			
bis 1000 r		bis 1000 R	1
1100 - 2000 r	1	1100 - 2000 R	4
2100 - 3000 r	1	2100 - 3000 R	11
3100 - 4000 r	8	3100 - 4000 R	22
4100 - 5000 r	9	4100 - 5000 R	13
über 5100 r	25	über 5100 R	
paraaortal - iliacal			
bis 1000 r		bis 1000 R	
1100 - 2000 r	3	1100 - 2000 R	1
2100 - 3000 r	2	2100 - 3000 R	10
3100 - 4000 r	1	3100 - 4000 R	12
4100 - 5000 r		4100 - 5000 R	2
über 5100 r		über 5100 R	

Tabelle 7.
Fortsetzung.

verabfolgte Gesamtoberflächendosis angegeben, für die Hochvolttherapie die Herddosis, die jeweils insgesamt erreicht wurde.

Bei der konventionellen Therapie wurden in der Mehrzahl der Fälle die erkrankten Lymphknoten mit einer Herdvernichtungsdosis bestrahlt, die RATKÓCZY 1936 mit 2000 r pro Feld angab. Die Bestrahlung erfolgte immer fraktioniert, unter den üblichen Tiefentherapiebedingungen erhielten die Patienten meistens Einzeldosen von 150 r - 200 r bis zu einer Gesamtoberflächendosis von 2000 r. Für eine Anzahl von Lokalisationen wurden die Dosen auch höher gewählt und von zwei oder mehr Feldern aus eingestrahlt. Bei den tiefliegenden Mediastinaltumoren betrug die gegebene Gesamtdosis in den meisten Fällen über 5100 r; hier wurde regelmäßig eine Mehrfeldertechnik, die sogenannte Kreuzfeuermethode angewandt. Die bei der konventionellen Röntgentherapie erreichten mittleren Herddosen sind in Tabelle 7a zusammengestellt; zur Bestimmung der mittleren Herddosis wurde 1/3 der Oberflächendosis als Berechnungsgrundlage festgesetzt.

Konventionelle Röntgentherapie Oberflächendosis pro Lokalisation	n	Hochvolttherapie Herddosis pro Lokalisation	n
		Lunge	
bis 1000 r	1	bis 1000 R	
1100 - 2000 r		1100 - 2000 R	3
2100 - 3000 r		2100 - 3000 R	4
3100 - 4000 r	2	3100 - 4000 R	3
4100 - 5000 r		4100 - 5000 R	
über 5100 r		über 5100 R	
		Milz	
bis 1000 r	2	bis 1000 R	1
1100 - 2000 r		1100 - 2000 R	1
2100 - 3000 r		2100 - 3000 R	3
3100 - 4000 r		3100 - 4000 R	1
4100 - 5000 r		4100 - 5000 R	
über 5100 r		über 5100 R	
		Skelett	
bis 1000 r	1	bis 1000 R	1
1100 - 2000 r	4	1100 - 2000 R	1
2100 - 3000 r	5	2100 - 3000 R	6
3100 - 4000 r	3	3100 - 4000 R	5
4100 - 5000 r	3	4100 - 5000 R	
über 5100 r		über 5100 R	

Tabelle 7.
Fortsetzung.

In den letzten zehn Jahren hat die klinische Anwendung der Hochvolttherapie einen immer größeren Platz in der Strahlenbehandlung gefunden und wird heute gegenüber der früher geübten konventionellen Röntgenbestrahlung bevorzugt. Zu den entscheidenden Vorteilen der Hochvoltbestrahlung gehört die wesentlich bessere Verträglichkeit; die Belastung der Körperoberfläche und die Raumdosis sind geringer - Haut und gesundes Gewebe werden mehr geschont. Im allgemeinen werden heute höhere Strahlenmengen gewählt als in der Vergangenheit üblich. SCOTT und BRIZEL (1964) haben das Zeit -

Konventionelle Röntgentherapie Mittlere Herddosis pro Lokalisation	Hochvolttherapie Mittlere Herddosis pro Lokalisation
cervical - supraclaviculär	
665 r	3362 R
axillär	
603 r	3267 R
inguinal	
550 r	3337 R
mediastinal - hilär	
1691 r	3373 R
paraaortal - iliacal	
738 r	3150 R
Lunge	
850 r	2550 R
Milz	
183 r	2216 R
Skelett	
912 r	2703 R

Tabelle 7a.
Mittlere Herddosen, die bei der Bestrahlung mit konventioneller Röntgentherapie und mit Hochvolttherapie erreicht wurden.

Dosis - Verhältnis bei der Strahlenbehandlung des Morbus Hodgkin und ihre Erfahrungen bei der Anwendung der Ortho-

volt- und Hochvolttherapie analysiert. Auf Grund dieser Untersuchung kamen die Autoren zu dem Schluß, daß für eine erfolgreiche Behandlung bei der Hochvolttherapie eine bedeutend höhere Strahlendosis erforderlich ist als bei der Orthovolttherapie.
Bei unserem Krankengut wurden die cervical - supraclaviculären, die axillären und inguinalen Herde mit den schnellen Elektronen des Betatron bestrahlt oder mit den Gammastrahlen der Telecobaltanlage. Bei der Behandlung von Organ- und Skelettaffektionen und mediastinal - hilären und paraaortal - iliacalen Lokalisationen wurden die ultraharten Röntgenstrahlen der Elektronenschleuder und die Gammastrahlen von Co^{60} angewandt.
Wurde früher die Oberflächendosis berücksichtigt, so ist es jetzt die Herddosis der therapeutischen Bestrahlung. Die Zusammenstellung in Tabelle 7 zeigt, daß die verabfolgten Herddosen in einem breiten Bereich schwanken. In der großen Mehrzahl der Fälle liegen die eingestrahlten Dosen zwischen 2100 R bis 5000 R, am häufigsten wurde eine Gesamtherddosis bis zu 4000 R gegeben. Die Höhe der mittleren Herddosen, die bei der Behandlung der erkrankten Lymphknoten und Organe erreicht wurden, gibt die Übersicht in Tabelle 7a wieder.

Diese Therapie entspricht den Vorschlägen anderer Strahlentherapeuten. MUSSHOFF, STRICKSTROCK und BOUTIS (1967) fordern, alle lokal erfaßbaren Hodgkin-Herde mit einer Herdvernichtungsdosis von 4000 R zu bestrahlen, und zwar alle erkrankten Lymphknotenregionen und erkrankten Organe, wenn Organtoleranz und Herdlokalisation dies erlauben. Ebenfalls empfehlen zum WINKEL (1965) und HEILMEYER (1966) eine Tumorvernichtungsdosis von 4000 R, da nach dieser radikalen Bestrahlung die Frequenz der lokalen Rezidive abnimmt; nach HEILMEYER (1966) wird so in 90 - 95% der Fälle das Entstehen von Rezidiven im Bestrahlungsfeld vermieden. Auch RUBIN (1965) schlägt eine intensive Bestrahlung mit Mindestdosen von 3000 - 4000 rads vor, und KAPLAN (1966) befürwortet eine Therapie mit 3500 - 4000 rads, die eine wirkliche Chance dauernder Heilung biete.
Eine zusätzliche prophylaktische Bestrahlung, d.h. die Be-

strahlung von benachbarten, klinisch noch nicht befallenen Lymphknotenregionen, wurde bei unserem Krankengut nicht durchgeführt.
Über den Nutzen der prophylaktischen Bestrahlung wird in der Literatur eine unterschiedliche Auffassung vertreten. Für eine Einbeziehung der prophylaktischen Bestrahlung in den Behandlungsplan sprechen sich MUSSHOFF, STRICKSTROCK und BOUTIS (1967) aus, weil, bei Anwendung dieses Verfahrens, nach ihren bisherigen Erfahrungen wesentlich bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden könnten; bei diesem Vorgehen werden die befallenen Lymphknotengruppen mit 4000 R Herddosis und die angrenzenden Lymphknotenregionen mit 3500 R Herddosis bestrahlt. Die prophylaktische Bestrahlung wird auch von PETERS (1950), TOPOL (1961) und HEILMEYER (1966) empfohlen. Im Gegensatz dazu lehnen andere Autoren (RATKÓCZY, 1936; BAUER, 1953; STASEK, 1967) dieses Verfahren ab; sie glauben nicht, daß durch prophylaktische Bestrahlung etwas gewonnen wird (HILTON u. SUTTON, 1962).

3. Chemotherapie

Neben der Strahlentherapie spielt die Chemotherapie bei der Behandlung des Morbus Hodgkin eine bedeutende Rolle. Die Chemotherapie ist eine Allgemeinbehandlung. Ihre Wirkung äußert sich besonders in der Besserung der allgemeinen Krankheitserscheinungen, im stationären Verbleiben der Krankheitsherde über längere Zeit oder auch einer deutlichen Rückbildung der Lokalisationen (zum WINKEL, 1965), und einer Verlängerung der Remissionsdauer (FREI u. GAMBLE, 1966). Eine Heilung der Erkrankung, eine dauernde Zerstörung des lymphogranulomatösen Gewebes durch die chemotherapeutische Behandlung ist bisher allerdings nicht möglich; ihre Anwendung wird durch die toxische Wirkung begrenzt (MUSSHOFF, STRICKSTROCK u. BOUTIS,1967; KARNOFSKY, 1965). Die Behandlung mit cytostatischen Mitteln stellt also im allgemeinen keine Alternative zur Strahlentherapie dar, sondern ihre Hauptanwendung liegt in der Möglichkeit, diese positiv zu unterstützen.
Ob bei der Kombinationsbehandlung Strahlen- und Chemothera-

pie abwechselnd, gleichzeitig oder nacheinander eingesetzt werden, hängt von der Krankheitssituation des Einzelfalles ab. Im allgemeinen ist die Gabe von Cytostatica bei den symptomlosen Frühfällen oder bei nur geringen Allgemeinerscheinungen kontraindiziert. Seltene Ausnahmen bilden akute Notfälle wie z.B. Tracheal- und Rückenmarkkompression (MUSSHOFF, STRICKSTROCK u. BOUTIS, 1967). Die Anwendung der Chemotherapie im Stadium I oder II betrachten HOHL, SARASIN und BESSLER (1951) als einen Kunstfehler, da durch diese Behandlung die Lymphogranulomherde nicht vollständig und für immer geheilt werden können, dies aber durch die Röntgentherapie möglich ist. Die zusätzliche Verordnung von Cytostatica ist - wie schon oben erwähnt - indiziert bei Verlaufsformen mit schwerer Allgemeinsymtomatik, bei Fällen mit rascher Progredienz der Erkrankung und im Generalisationsstadium mit starker Dissemination der Lymphknotentumoren und ausgedehntem Organbefall.

Bei unseren Patienten wurde die Kombinationstherapie nach den beschriebenen Regeln durchgeführt. In den ersten Jahren der Beobachtungszeit wurden Sanamycin, Mitomen, Cealysin als Cytostatica eingesetzt und seit 1958 am häufigsten Endoxan appliziert. Nach 1960 wurden bei der Kombinationsbehandlung in vielen Fällen neben Endoxan auch Trenimon, Mitarson, Velbe, Natulan und Proresid gegeben.

C. Ergebnisse

I. Überlebenszeit nach Beginn der ersten Behandlung

Die Überlebenszeit wurde vom Tag des Behandlungsbeginns an bis zum Todestag bestimmt; bei den noch lebenden Patienten war der Stichtag der 31.12.1966. Patienten, die vor Abschluß der ersten Behandlung starben, wurden in die Untersuchung mit aufgenommen.

1. Gesamtkollektiv

Für die Beurteilung der Überlebenschance des gesamten Krankenguts wurden die prozentuellen Überlebensraten berechnet, da in diese Ermittlung auch die noch lebenden Patienten mit eingeschlossen werden konnten. Die Ergebnisse sind in Ta-

Jahre	Anzahl d. Fälle	Überlebende n	Überlebende %
1956 - 1966	115	101	87,8
1956 - 1965	103	75	72,8
1956 - 1964	89	55	61,7
1956 - 1963	72	36	50,0
1956 - 1962	63	26	41,2
1956 - 1961	55	17	30,9
1956 - 1960	40	13	32,5
1956 - 1959	32	10	31,2
1956 - 1958	25	7	28,0
1956 - 1957	22	4	18,1
1956	12	2	16,6

Tabelle 8.
Prozentuale Überlebensraten bei der Lymphogranulomatose, ermittelt am Gesamtkrankengut von 115 Patienten.

belle 8 wiedergegeben. Die 5 - jährige Überlebensrate beträgt 41,2%, die 10 - jährige 18,1%.
Eine graphische Darstellung (Abbildung 2) veranschaulicht die prozentuale Verteilung auf die einzelnen Jahresfristen. Das Diagramm zeigt in den ersten sechs Jahren eine relativ gleichmäßig abfallende Tendenz, verläuft dann flach und zeigt nach neun Jahren wieder eine größere Stufe.
Einen Vergleich unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren bringt Tabelle 9.

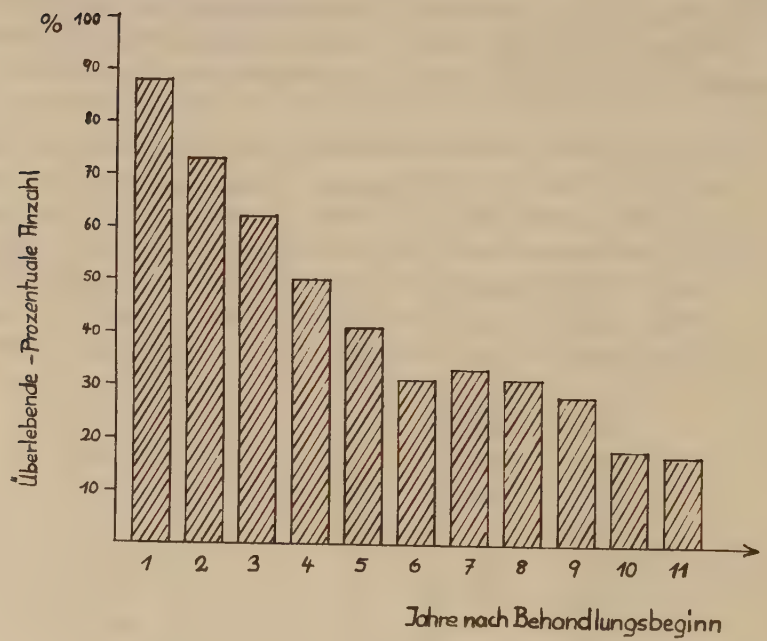

Abbildung 2.
Prozentuale Uberlebensraten (Gesamtkollektiv).

Autor	Anzahl d. Fälle	Überlebenszeit 3 Jahre %	5 Jahre %	10 Jahre %
Peters[1] (1950)	113	58	51	35
Videbaek[2] (1950)	172		28	3-4
Hohl, Sarasin u. Bessler[3] (1951)	127		29	
Hilton[4] u. Sutton (1962)	152		31	
Meighan u. Ramsay[5] (1963)	150	44	32	
Fayos, Hendrix, Macdonald[3] u. Lampe (1965)	175		32,0	
Musshoff, Boutis, Laszlo u. Laszlo[5] (1966)	287	58,6	40,6	20,2
Peters, Alison u. Bush (1966)	323		40	27
Ultmann (1966)	135		25	
Eigene Ergebnisse[3]	115	61,7	41,2	18,1

Überlebensraten errechnet vom:
1 Jahr der Aufnahme
2 Auftreten des ersten Symptoms
3 Behandlungsbeginn
4 Datum der Biopsie
5 Datum der Diagnosestellung

Tabelle 9.
Prozentuale Überlebensraten in der Literatur im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen.

Teilt man die Befunde auf nach Geschlechtern, so fällt eine schlechtere Prognose der Männer auf (Tabelle 10). Die 3 - Jahres - Überlebensrate liegt beim weiblichen Geschlecht erheblich höher, und auch die 5 - und 10 - Jahres - Resultate zeigen höhere Werte als die vergleichbaren Zahlen beim männlichen Geschlecht.

Überlebenszeit	♂ n	Überlebende n	%	♀ n	Überlebende n	%
3 Jahre	48	26	54,1	41	29	70,7
5 Jahre	36	14	38,8	27	12	44,4
10 Jahre	13	2	15,3	9	2	22,2

Tabelle 10.
Prozentuale Überlebensraten bei Geschlechtern. Ermittelt am Gesamtkrankengut von 115 Patienten.

Die prozentuale Aufgliederung ist in Abbildung 3 graphisch dargestellt; der Vergleich demonstriert anschaulich die bessere Lebenserwartung der Frauen.
In Tabelle 11 sind im Schrifttum mitgeteilte Untersuchungergebnisse und die eigenen Befunde zusammengestellt.

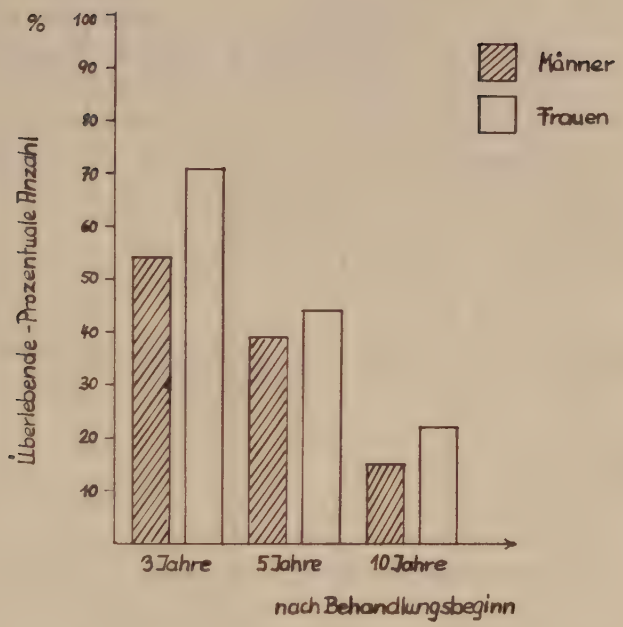

Abbildung 3.
Prozentuale Uberlebensraten der Geschlechter.

Autor	Männer			Frauen		
	Anzahl der Fälle	Überlebenszeit 5 Jahre %	10 Jahre %	Anzahl der Fälle	Überlebenszeit 5 Jahre %	10 Jahre %
Peters[1] (1950)	75	47		38	61	
Hohl, Sarasin u. Bessler[2] (1951)	67	18		60	42	
Meighan u. Ramsay[3] (1963)	101	26,7		49	38,8	
Fayos, Hendrix, Macdonald u. Lampe[2] (1965)	114	27,2		61	41,0	
Peters, Alison u. Bush (1966)	201	36	22	122	45	34
Ultmann (1966)	80	19	5	55	27	5
Eigene Ergebnisse[2]	64	38,8	15,3	51	44,4	22,2

Überlebensraten errechnet vom:
1 Jahr der Aufnahme
2 Behandlungsbeginn
3 Datum der Diagnosestellung

Tabelle 11.
Prozentuale Überlebensraten bei Geschlechtern in der Literatur im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen.

2. Die Gestorbenen

Am Ende der Beobachtungszeit waren von 115 Patienten 62 verstorben. Für dieses Teilkollektiv wurde die mittlere Überlebensdauer vom Beginn der Behandlung bis zum Tode berechnet. Die durchschnittliche Lebenserwartung der Kranken betrug 31,27 Monate. Diese mittlere Überlebensdauer von rund 31 Monaten erreichten 43,5% der Patienten; am längsten überlebte eine Frau, sie starb 116 Monate nach Therapiebeginn. Die Bestimmung der mittleren Anamnesedauer ergab 6,43 Monate, und damit fand sich für die Verstorbenen eine durchschnittliche Krankheitsdauer - vom Krankheitsbeginn bis zum Tode - von 37,70 Monaten.
Für das Gesamtkollektiv von 115 Patienten betrug die mittlere Anamnesedauer 6,67 Monate.

a) Geschlecht

Bei den 62 Patienten, die bis zum Stichtag gestorben waren, handelt es sich um 36 Männer und 26 Frauen. Die für jede Gruppe ermittelte durchschnittliche Anamnese-, Überlebens- und Krankheitsdauer gibt Tabelle 12 wieder. Ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse zeigt eine kürzere mittlere Anamnesedauer bei den Frauen und daneben ein längeres Über-

Geschlecht	Anzahl d. Fälle	Mittlere Anamnesedauer in Monaten	Mittlere Überlebensdauer in Monaten	Mittlere Krankheitsdauer in Monaten
♂	36	7,13	27,88	35,01
♀	26	5,46	35,96	41,42
♂ + ♀	62	6,43	31,27	37,70

Tabelle 12.
Mittlere Anamnese-, Überlebens- und Krankheitsdauer in Abhängigkeit vom Geschlecht.

leben des weiblichen als des männlichen Geschlechts, eine Beobachtung, die wir schon bei der Bestimmung der prozentualen Überlebensraten machen konnten. Die mittlere Überlebensdauer der Männer (27,88 Monate) liegt 8 Monate unter dem vergleichbaren Ergebnis für die Frauen (35,96 Monate). Weiter zeigt sich der Geschlechtsunterschied in der Feststellung, daß 61,5% der Patientinnen und 30,6% der Patienten die mittlere Uberlebensdauer von rund 31 Monaten, die für alle verstorbenen Kranken insgesamt errechnet wurde, überlebten.

b) Alter

Betrachtet man den Einfluß des Erkrankungsalters auf das Überleben, so zeigt sich, daß die Prognose mit fortschreitendem Alter schlechter wird. Die höchste mittlere Uberlebensdauer von 46,00 Monaten erreichte in unserem Krankengut die Gruppe der 10 - 19 - jährigen Patienten (Tabelle 13); über das dritte bis zum fünften Lebensjahrzehnt nimmt die durchschnittliche Uberlebensdauer stufenweise allmählich ab und weist schließlich bei den älteren Jahrgängen einen steilen Abfall auf.

Alter in Jahren	Anzahl d. Fälle ♂ + ♀	Mittlere Überlebensdauer in Monaten
bis 9	(1)	(27,00)
10 - 19	7	46,00
20 - 29	18	40,66
30 - 39	13	34,38
40 - 49	12	29,16
50 - 59	4	7,50
60 - 69	2	2,00
70 - 79	5	5,40
Insgesamt	62	31,27

Tabelle 13.
Mittlere Überlebensdauer in Beziehung zum Alter.

Obgleich die Anzahl der Fälle in den verschiedenen Altersgruppen sehr klein ist, wurde doch einmal versucht, bei den mittleren Jahrgängen die Abhängigkeit der durchschnittlichen Überlebensdauer von Alter und Geschlecht zu untersuchen. Der Überblick in Tabelle 14 zeigt, daß bei Frauen und Männern die Lebenserwartung mit zunehmendem Alter kürzer

Alter in Jahren	Geschlecht	Anzahl d. Fälle	Mittlere Überlebensdauer in Monaten
20 - 29	♂	12	40,00
	♀	6	42,00
30 - 39	♂	7	26,43
	♀	6	43,67
40 - 49	♂	8	25,88
	♀	4	35,75

Tabelle 14.
Mittlere Überlebensdauer in Beziehung zum Alter und Geschlecht.

wird - bei den Frauen zwischen 30 und 39 Jahren ergibt sich noch einmal ein geringer Anstieg -, aber die Werte für die männlichen Patienten jeweils niedriger liegen als für die weiblichen.

3. Die Lebenden

Am Stichtag lebten von 115 Kranken mit Morbus Hodgkin noch 53; hierbei handelt es sich um 25 Frauen und 28 Männer. Anamnesedauer und bisherige Überlebenszeit jedes einzelnen Patienten sind in Abbildung 4 dargestellt. Das längste Überleben nach Therapiebeginn zeigen zwei Patienten mit bisher jeweils 129 Monaten; ihr Erkrankungsalter betrug 25 und 29 Jahre, und bei beiden waren die Manifestationen zur Zeit der ersten Behandlung noch auf eine Lymphknotenregion (STAdium I) beschränkt. Die mittlere Überlebensdauer von rund 31 Monaten, die sich für das Teilkollektiv der Verstorbenen ergab, hatten

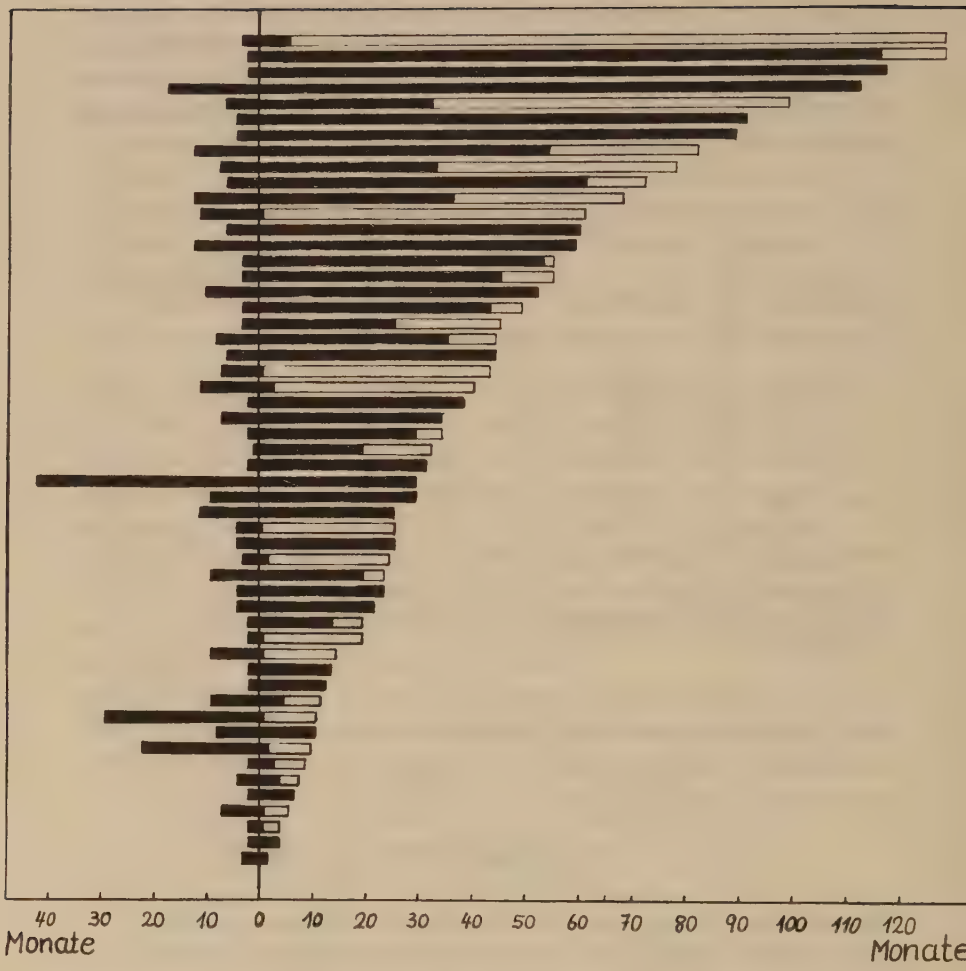

Abbildung 4.
53 an Lymphogranulomatose erkrankte Patienten, die am Stichtag lebten. Jeder horizontale Strich entspricht einem Fall. Die Senkrechte im Punkt 0 markiert den Beginn der Behandlung. Links auf der Abszisse ist die Anamnesedauer dargestellt, rechts die bisherige Überlebenszeit; der helle Anteil zeigt jeweils die bisherige Dauer der am Ende der Beobachtungszeit bestehenden Remission an.

am Ende der Beobachtungszeit von den lebenden Patienten 52,8% erreicht oder überschritten.
Die durchschnittliche Anamnesedauer der 53 Kranken betrug 6,96 Monate.

II. Überlebenszeit und Dauer der Anamnese

Über die Dauer der Anamnese (Krankheitsbeginn - Therapiebeginn) werden von den Patienten oft ungenaue Angaben gemacht, vielen fällt es schwer, das Datum, an dem sie die ersten Krankheitserscheinungen bemerkten, eindeutig zu bezeichnen. Bei der Frage, ob zwischen der Dauer der Vorgeschichte und der Überlebenszeit ein Zusammenhang besteht, darf man diesen Unsicherheitsfaktor nicht vergessen, wenn sich auch die aufgetretenen Zeitfehler vielleicht ungefähr ausgleichen.

Im vorliegenden Krankengut zeigte die Länge der Anamnese eine breite Streuung zwischen wenigen Wochen und eineinhalb

Dauer der Anamnese	Anzahl d. Fälle ♂+♀ n	%	Mittlere Überlebensdauer in Monaten
1 - 3 Monate	19	31	34,00
4 - 6 "	15	24	32,06
7 -12 "	20	32	29,95
über 1 Jahr	8	13	26,50
Insgesamt	62	100	31,27

Tabelle 15.
Beziehungen zwischen Anamnesedauer und mittlerer Überlebensdauer.

Jahren. Über die Beziehungen zwischen Anamnesedauer und mittlerer Überlebensdauer gibt Tabelle 15 einen Überblick. Die Kranken sind je nach der angegebenen Dauer ihrer Er-

krankung vor Therapiebeginn in vier Gruppen aufgegliedert. Die meisten Patienten fühlten sich seit 1 - 3 Monaten (31%) und seit 7 - 12 Monaten (32%) krank; 13% dieses Kollektivs berichteten, daß ihre Beschwerden schon länger als ein Jahr bestanden. Wie Tabelle 15 zeigt, erreichte die Patientengruppe mit der kürzesten Anamnese die höchste mittlere Überlebensdauer von 34 Monaten. Mit der längeren Dauer der Vorgeschichte wird die durchschnittliche Lebenserwartung kürzer und weist mit 26,5 Monaten den niedrigsten Wert auf bei den Kranken, die erst nach langandauernden Beschwerden zur Behandlung kamen.

III. Überlebenszeit und Erkrankungsstadium

Bei den in der Beobachtungszeit gestorbenen Patienten wurde weiter untersucht, welchen Einfluß das Erkrankungsstadium auf die Prognose hatte. Das Ergebnis dieser Analyse ist in Tabelle 16 zusammengefaßt. Die Kranken im Stadium I hatten eine durchschnittliche Lebenserwartung von 43,92 Monaten nach Therapiebeginn, im Stadium II betrug sie 34,08 Monate und nur noch 11,71 Monate im Stadium III. Für das Stadium IV ergab sich der überraschende Befund, daß hier die mittlere Überlebensdauer mit 26,42 Monaten höher liegt als im Stadium III.

Auch bei der Aufgliederung nach Geschlechtern zeigte die Prognose bei Frauen und Männern eine abnehmende Tendenz vom ersten bis zum dritten Stadium. Bei den Männern war die mittlere Überlebensdauer im Stadium IV wieder länger als im Stadium III, bei den Frauen sogar länger als im Stadium II der Erkrankung.

Im ersten, dritten und vierten Stadium erreichten die weiblichen Patienten eine deutlich höhere Überlebensdauer als die männlichen, nur im zweiten Krankheitsstadium fand sich für die Männer eine bessere Lebenserwartung.

Die mittlere Anamnesedauer der Männer wurde vom ersten bis zum dritten Stadium länger und nahm dann wieder ab. Bei den Frauen war die durchschnittliche Dauer der Anamnese im Stadium I auffallend kurz (2,60 Monate) und zeigte dann in

Stad.	♂+♀ n	Mittlere Anamnese-dauer in Monaten	Mittlere Über-lebens-dauer in Monaten	G.	n	Mittlere Anamnese-dauer in Monaten	Mittlere Über-lebens-dauer in Monaten
I	13	4,69	43,92	♂	8	6,00	41,12
				♀	5	2,60	48,40
II	23	6,73	34,08	♂	13	7,15	36,61
				♀	10	6,20	30,80
III	7	7,85	11,71	♂	5	8,60	8,00
				♀	2	6,00	21,00
IV	19	6,73	26,42	♂	10	7,30	15,90
				♀	9	6,11	38,11

Tabelle 16.
Mittlere Anamnesedauer und mittlere Überlebensdauer in Beziehung zum Krankheitsstadium.

den fortgeschrittenen Stadien viel höhere, fast gleichbleibende Werte.
Eine Gruppe Patienten des Stadium IV wurde noch einmal gesondert beurteilt. Es handelt sich um Kranke, bei denen sich bei Therapiebeginn neben den klinischen Manifestationen in verschiedenen Lymphknotenregionen eine Affektion der Milz oder Leber oder ein zusätzlicher Befall beider Organe fand. Aus der Aufschlüsselung (Tabelle 17) geht hervor, daß die Beteiligung von Milz oder Leber nicht gleichzeitig eine ungünstige Prognose bedeutet.
Die Befunde in den drei kleinen Gruppen weichen erheblich voneinander ab. Das längste Überleben ergab sich für die Patienten, bei denen zu Behandlungsbeginn ein Milztumor

diagnostiziert worden war; ihre mittlere Überlebensdauer von 39,40 Monaten war länger als die Lebenserwartung aller Gestorbenen im Stadium II (34,08 Monate). Die Kranken mit

Stadium IV Organbefall	Anzahl d. Fälle ♂ + ♀	Mittlere Überlebensdauer in Monaten
Milz	5	39,40
Leber	6	25,50
Milz u. Leber	2	15,00

Tabelle 17.
Mittlere Überlebensdauer im Stadium IV bei verschiedenem Organbefall.

Leberbefall erreichten im Durchschnitt 25,50 Monate, und die schlechteste Prognose - 15,00 Monate - fand sich für die Patienten, bei denen Milz und Leber miterkrankt waren.

IV. Remissionen

Im Verlauf einer lymphogranulomatösen Erkrankung kann es Zeitabschnitte geben, in denen sich die Patienten beschwerdefrei fühlen und keine Krankheitserscheinungen nachweisbar sind. Diese symptomlosen Intervalle können Monate und Jahre dauern. In dem vorliegenden Krankengut wurden bei 23 von 60 verstorbenen Patienten eine oder mehr Remissionen beobachtet. Die durchschnittliche recidivfreie Zeit betrug 16,33 Monate (Tabelle 18), die mittlere Überlebensdauer dieser Gruppe 52,86 Monate. Die Kranken, bei denen keine Remission auftrat, überlebten im Durchschnitt 16,75 Monate und hatten damit eine um rund 36 Monate kürzere Lebenserwartung als die Fälle mit Remission.
Bei 21 noch lebenden Patienten wurden 35 Recidive festge-

Patienten	Anzahl d. Fälle +	Recidive n	Mittlere Remissions-dauer in Monaten	Mittlere Überlebens-dauer in Monaten
Mit Remission	23	36	16,33	52,86
Ohne Remission	37	0	0,00	16,75

Tabelle 18.
Mittlere Remissionsdauer und mittlere Überlebensdauer bei 60 verstorbenen Patienten.

stellt; hier lag die durchschnittliche Dauer eines symptomfreien Intervalls bei 14,23 Monaten. Von dem Teilkollektiv der Lebenden befanden sich am Ende der Beobachtungszeit 30 Patienten in der Remission; bei einem Fall hält die Recidivfreiheit schon über 10 Jahre und bei zwei Patienten länger als 5 Jahre an (Abbildung 4).

V. Einfluß der Therapie auf die Überlebenszeit

Der Einfluß der verschiedenen Therapieformen auf das Überleben der Patienten mit Lymphogranulomatose ist sehr schwierig zu beurteilen. Da die große Mehrzahl der Patienten, vor allem auch die Fälle mit langdauerndem Krankheitsverlauf, eine Kombinationsbehandlung erhielten, läßt sich der therapeutische Erfolg der einzelnen Behandlungsarten nicht sicher feststellen.
Um zu untersuchen, ob Orthovolt- und Hochvolttherapie die Prognose unterschiedlich beeinflussen, wurden aus dem vorliegenden Gesamtkrankengut die Patienten, bei denen einheitlich die eine oder andere Bestrahlungsmethode angewandt wurde, in zwei entsprechende Gruppen unterteilt. Als Maßstab für die therapeutische Wirkung erfolgte dann die Bestimmung der prozentualen Überlebensraten von einem bis

fünf Jahre. Ein Vergleich der Befunde, die in Tabelle 19 wiedergegeben sind, zeigt eine Überlegenheit der Hochvoltbestrahlung gegenüber der konventionellen Röntgenbestrahlung. Für die Kranken, bei denen die Hochvolttherapie

Uberlebenszeit	Konventionelle Röntgentherapie			Hochvolttherapie		
	Fälle n	Überlebende n	%	Fälle n	Überlebende n	%
1 Jahr	25	20	80,0	59	53	89,8
2 Jahre	25	17	68,0	48	34	70,8
3 Jahre	25	14	56,0	34	20	58,8
4 Jahre	25	11	44,0	19	13	68,4
5 Jahre	25	10	40,0	15	9	60,0

Tabelle 19.
Prozentuale Uberlebensraten bei der konventionellen Röntgentherapie und der Hochvolttherapie.

durchgeführt wurde, ergab sich nach den einzelnen Jahresfristen jeweils eine bessere Lebenserwartung als für das Kollektiv der mit konventionellen Strahlen behandelten Fälle. Bei den 5 - Jahres - Überlebensraten beträgt der Unterschied 20%. In Abbildung 5 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.
Tabelle 19a zeigt die durchschnittlichen Überlebenszeiten nach verschiedenen Bestrahlungsmethoden. Für die mit konventioneller Röntgentherapie behandelten Patienten ergab sich eine mittlere Überlebensdauer von 37,60 Monaten, während die folgende, später noch mit Hochvolttherapie bestrahlte Gruppe eine im Mittel um fast 1 Jahr längere Überlebenszeit (49,25 Monate) erreichte. Dagegen errechnete sich für die Kranken, bei denen nur die Hochvolttherapie angewandt wurde, die sehr viel niedrigere mittlere Uberlebensdauer von 27,14 Monaten. Bei dieser Analyse muß gesagt werden, daß die ermittelten Werte keinen objektiven Vergleich erlauben; denn jeder Gruppe gehören Patienten an,

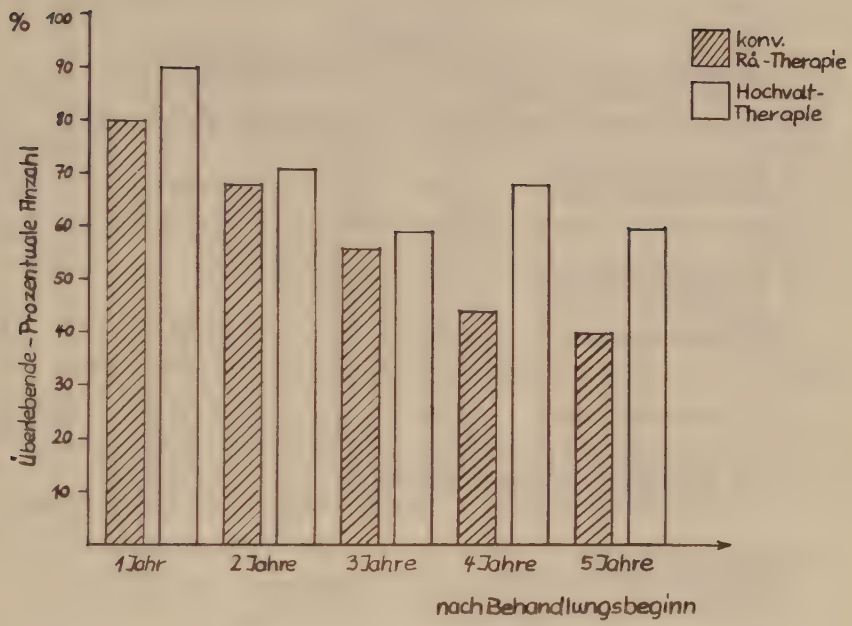

Abbildung 5.
Prozentuale Überlebensraten bei verschiedenen Bestrahlungsmethoden.

die noch leben, und so ändern sich mit jedem weiteren Monat die Ergebnisse und werden verbessert. Dies gilt besonders für die Kranken der dritten Gruppe, von denen noch 40 (von 59) leben und eine Überlebenszeit zwischen 2 und 100 Monaten seit Behandlungsbeginn aufweisen.
Weiter wurde versucht, den Einfluß der Bestrahlungsmethode und der eingestrahlten Dosis auf die Rückbildung der Mediastinal- und Hilustumoren zu ermitteln. Die Befunde der Röntgenkontrollen wurden entsprechend dem Grad der mitgeteilten Tumorabnahme aufgegliedert, und aus den bis zu diesem Zeitpunkt verabfolgten Dosen wurde die mittlere Strahlendosis

Angewandte Bestrahlungsmethode	Anzahl der Fälle	Mittlere Überlebensdauer in Monaten
Konventionelle Röntgentherapie	20 [1]	37,60
Konventionelle Röntgentherapie, später Hochvolttherapie	35 [2]	49,25
Hochvolttherapie	59 [3]	27,14

Am Ende der Beobachtungszeit:
1) 3 Überlebende 2) 9 Überlebende 3) 40 Überlebende

Tabelle 19a.
Mittlere Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Bestrahlungsmethode.

errechnet. Die Resultate sind in Tabelle 20 zusammengefaßt. Für die Bestrahlung mit der konventionellen Röntgentherapie ist angegeben, wie hoch die applizierte durchschnittliche Oberflächendosis war, nach der sich eine geringe Schrumpfung zeigte, ein deutlicher Rückgang zu erkennen war oder die Tumoren weitgehend zurückgebildet waren. Bei der Behandlung mit ultraharten Röntgenstrahlen und Cobalt 60 wurde für die einzelnen Rückbildungsstufen die durchschnittliche Herddosis berechnet.

Rückbildung	Konventionelle Röntgentherapie Oberflächendosis pro Lokalisation							Durchschnittlich
	bis 1000 r n	1100 - 2000 r n	2100 - 3000 r n	3100 - 4000 r n	4100 - 5000 r n	5100 - 6000 r n	6100 - 7000 r n	
Gering		2	1	1				2300 r
Deutlich	1	2	4	4	4	2	1	3550 r
Weitgehend			1	3	2	3		4328 r

Rückbildung	Hochvolttherapie Herddosis pro Lokalisation							Durchschnittlich
	bis 1000 R n	1100 - 2000 R n	2100 - 3000 R n	3100 - 4000 R n	4100 - 5000 R n	5100 - 6000 R n	6100 - 7000 R n	
Gering	5	3	2					1250 R
Deutlich	4	9	8	4	2			2217 R
Weitgehend	1	2	5	3	1			2633 R

Tabelle 20.
Rückbildung der Mediastinal- und Hilustumoren in Abhängigkeit von der Strahlendosis. Vergleich: Orthovolt- zur Hochvolttherapie.

D. Diskussion

Vergleicht man unsere Befunde, die sich für die prozentualen Überlebensraten bei der Lymphogranulomatose ergaben, mit denen anderer Autoren, so findet sich zum Teil eine erhebliche Differenz der Resultate in den verschiedenen Zeitabschnitten (Tabelle 9). Die mitgeteilten 5-Jahres-Überlebensraten, die am häufigsten angegeben werden, schwanken zwischen 25% und 51%. Für unsere Patienten ermittelten wir eine 5-jährige Überlebensrate von 41,2%, und dieses Ergebnis entspricht ungefähr den Prozentzahlen, die MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) (40,6%) und PETERS, ALISON und BUSH (1966) (40%) für ihr Krankengut fanden. Bei diesem Vergleich mit der Literatur, wie ihn Tabelle 9 bringt, muß jedoch beachtet werden, daß die Überlebenszeiten von verschiedenen Zeitpunkten an bestimmt wurden. Manche Autoren wählten den ersten Behandlungstag, andere das Datum der Diagnosestellung, oder die Berechnungen beziehen sich auf das Auftreten der ersten Symptome. Weiterhin sind nicht immer alle Verlaufsformen des Morbus Hodgkin in den einzelnen Untersuchungen berücksichtigt worden.

In dem vorliegenden Krankengut ergaben sich für die Geschlechter unterschiedliche Überlebensraten; die Befunde weisen auf eine bessere Prognose der Frauen hin (Tabelle 10, Abbildung 3). Diese Beobachtung wird auch in anderen Publikationen mitgeteilt, wie aus der Zusammenstellung in Tabelle 11 zu ersehen ist. Die Angaben zeigen deutliche Unterschiede, doch spricht die große Mehrzahl für einen günstigeren Verlauf der Lymphogranulomatose beim weiblichen Geschlecht; nur ULTMANN (1966) fand bei der 10-Jahres-Überlebensrate keinen Geschlechtsunterschied und gibt für Männer und Frauen 5% an. Ebenso kommt VIDEBAEK (1950) auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß die Prognose für beide Geschlechter die gleiche ist.

Die durchschnittliche Lebenserwartung, die für Patienten mit Lymphogranulomatose angegeben wird, liegt im allgemeinen zwischen 2 und 4 Jahren. Bei unseren Kranken bestimmten wir eine mittlere Überlebensdauer - vom Behandlungsbeginn bis zum

Tode - von 31,27 Monaten. Dieses Ergebnis stimmt mit der Beobachtung von FIEBELKORN, SCHERER und KERSTEN (1954) überein, die für 65 Pateinten eine durchschnittliche Überlebensdauer von 31,7 Monaten errechneten. MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) fanden mit 36,9 Monaten (184 Patienten) eine höhere mittlere Überlebenszeit, und MEIGHAN und RAMSAY (1963) geben eine durchschnittliche Überlebensdauer von 30,6 Monaten für ihr Krankengut an.

Die Mittelwerte, die für die Krankheitsdauer - die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Tode - mitgeteilt werden, zeigen größere Unterschiede. CURTI und MAURER (1959) errechneten bei 35 Patienten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 24 Monaten, FIEBELKORN, SCHERER und KERSTEN (1954) 44,4 Monate für 65 Gestorbene, und für 269 bis zum Tode verfolgte Fälle geben GROSS, ZACH und SCHULTEN (1966) 33,6 Monate an. In unserem Krankengut fand sich für 62 Patienten eine Krankheitsdauer von durchschnittlich 37,70 Monaten.

In dem Kollektiv der gestorbenen Patienten zeigten die Frauen ein längeres Überleben als die Männer: für das weibliche Geschlecht ergab sich eine mittlere Überlebensdauer von 35,96 Monaten, für das männliche von 27,88 Monaten. MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) beobachteten vergleichsweise eine durchschnittliche Überlebenszeit von 37,8 Monaten bei den Frauen und 30,8 Monaten bei den Männern. Über eine höhere Lebenserwartung des weiblichen Geschlechts berichten auch GROSS, ZACH und SCHULTEN (1966); sie errechneten die mittlere Krankheitsdauer, die für Männer 30,4 Monate und für Frauen 47,5 Monate betrug. Im eigenen Material fanden wir eine mittlere Krankheitsdauer von 35,01 Monaten für die Patienten und 41,42 Monaten für die Patientinnen.

Die besseren Überlebensbefunde für Frauen führt PETERS (1950) auf die Beobachtung zurück, daß die Lymphogranulomatose beim weiblichen Geschlecht dazu neigt, einen mehr chronischen Verlauf zu nehmen. Auf eine meist langsamere Ausbreitung der Erkrankung bei Frauen weisen auch VOGELSANG und TÖBBEN (1956) hin und heben weiter hervor, daß Frauen auf therapeutische Maßnahmen besser und anhaltender anspre-

chen als Männer.
Der Alterseinfluß auf das Überleben ist schwer zu beurteilen, denn je älter ein Mensch ist, je kürzer ist seine Lebenserwartung, selbst bei den Menschen, die scheinbar nicht krank sind (MEIGHAN u. RAMSAY, 1963). Vergleicht man die Überlebensdauer beim Morbus Hodgkin in den verschiedenen Lebensaltern, so sieht man, daß die Patienten der jüngeren Altersgruppen die höchsten Werte erreichen, während mit zunehmendem Alter die Lymphogranulomatose viel schneller verläuft. Dieser Befund am eigenen Krankengut (Tabelle 13) stimmt mit den Beobachtungen anderer Autoren überein (VIDEBAEK, 1950; HOHL, SARASIN u. BESSLER, 1951; WINTERHALTER, 1961; MEIGHAN u. RAMSAY, 1963; FAYOS u. Mitarbeiter, 1965; MUSSHOFF u. Mitarbeiter, 1966).
Der Grund für den ungünstigeren, kürzeren Krankheitsverlauf der älteren Jahrgänge ist wahrscheinlich die allgemein verminderte Resistenz im fortgeschrittenen Lebensalter (VIDEBAEK, 1950; HOHL, SARASIN u. BESSLER, 1951), und sie sprechen weniger gut auf die Therapie an als die jüngeren Altersgruppen (PETERS, 1950). Doch nicht immer ist Alter gleichbedeutend mit besonders schlechter Prognose, wie VIDEBAEK (1950) betont; der Autor berichtet über eine Patientin von 77 Jahren, die erst nach siebenjähriger Krankheitsdauer starb.
Entgegen der oben beschriebenen, mehrfach beobachteten Art der Altersabhängigkeit vertreten VOGELSANG und TÖBBEN (1956) die Ansicht, daß die jüngeren Menschen eine kürzere Lebenserwartung haben als die älteren, weil bei ersteren die Erkrankung im allgemeinen wesentlich stürmischer verläuft. Als relativ günstig betrachten die Verfasser die Prognose, wenn die Krankheit sich zum erstenmal zwischen dem 40. bis 60. Lebensjahr manifestiert, und sie sind der Meinung, ein ungünstiger Verlauf des Leidens bei alten Menschen zeige sich nur dann, wenn ein Organismus primär geschwächt ist und nicht mehr die notwendige Widerstandskraft entwickeln kann.
Die Beeinflussung der Lebenserwartung durch Alter und Geschlecht untersuchten wir bei den 20 - 49 jährigen Pati-

enten; in allen drei Lebensdekaden erreichten die Frauen eine höhere mittlere Überlebensdauer als die Männer.
Auf Grund einer Untersuchung deuten MEIGHAN und RAMSAY (1963) an, daß möglicherweise ein Einfluß endokriner Faktoren auf das Überleben besteht. Die Autoren brachten Alter und Geschlecht ihrer Patienten mit dem Überleben in Beziehung und wählten als Vergleichsalter 45 Jahre, weil in dieser Zeit bei vielen Frauen das Klimakterium beginnt. Die Ergebnisse zeigten wieder eine bessere Lebenserwartung der jüngeren als der älteren Menschen, mit einem deutlicheren Unterschied beim weiblichen Geschlecht. Weiter ergab sich für Frauen unter 45 ein längeres Überleben als für gleichaltrige Männer, während die Frauen über 45 Jahren eine kürzere Lebenserwartung hatten als die älteren Männer.
Betrachtet man die Befunde aller Vergleichsuntersuchungen, so kann man schließen, daß dem Geschlecht und dem Erkrankungsalter Bedeutung für den Krankheitsverlauf zukommt. Allerdings betonen PETERS, ALISON und BUSH (1966), daß Alter und Geschlecht als einzelne Faktoren nicht die Prognose des Morbus Hodgkin bestimmen, sondern lediglich andeuten, wie die Erkrankung wahrscheinlich künftig verläuft.
Setzt man die Dauer der Anamnese in Beziehung zum Überleben, so läßt sich eine bessere Prognose bei den Patienten beobachten, die kurze Zeit nach Erkrankungsbeginn zur Behandlung kamen, während mit längerdauernder Vorgeschichte die Lebenserwartung geringer wird (Tabelle 15). Die Werte, die sich für die Frauen im Stadium I der Erkrankung ergaben (mittlere Anamnesedauer 2,60 Monate - mittlere Überlebensdauer 48,40 Monate), unterstreichen diese Beobachtung besonders deutlich (Tabelle 16). Dies trifft aber nicht immer zu, wie Einzelschicksale zeigen; nach kurzer und langer Anamnese kann die Lymphogranulomatose einen jahrelangen Krankheitsverlauf aufweisen oder rasch zum Tode führen. Doch allgemein bestätigen die eigenen Befunde nicht die Erfahrungen von PETERS, ALISON und BUSH (1966), die für die Fälle, die erst nach längeren Beschwerden ärztlichen Rat suchten, eine deutlich bessere Prognose fanden. GROSS, ZACH und SCHULTEN (1966) konnten bei ihrem Krankengut eine Abhängigkeit der

Uberlebensdauer von der Anamnese nicht feststellen.
Die Uberlebenszeit in den einzelnen Krankheitsstadien war sehr verschieden, und die Ergebnisse zeigen, daß die Lebenserwartung bei der Lymphogranulomatose entscheidend von der Früherkennung und Frühbehandlung abhängt. FAYOS und Mitarbeiter (1965) und PETERS, ALISON und BUSH (1966) bezeichnen das Stadium der Erkrankung als den wichtigsten prognostischen Faktor.
Wie aus der Gesamtübersicht in Tabelle 16 hervorgeht, hatten die Patienten, die im Stadium I erstmals zur Behandlung kamen, eine deutlich längere mittlere Uberlebensdauer als die Kranken, die den späteren Stadien zugeordnet werden mußten. Den auffallenden Befund, daß die mittlere Uberlebenszeit im Stadium IV höher liegt als im Stadium III (im eigenen Material war sie bei den Frauen sogar länger als im Stadium II), konnten auch MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) bei ihrem Krankengut beobachten. Die Verfasser weisen darauf hin, daß ein Teil der Fälle, die dem Stadium I - III zugeteilt wurden, sich tatsächlich schon im Stadium IV befunden haben können und dann nicht diesem Stadium entsprechend gezielt behandelt wurden. Doch trotz dieser Einschränkung kommen die Autoren zu dem Schluß, eine zusätzliche Erkrankung der Organe bringe nicht unbedingt eine kürzere Lebenserwartung mit sich, wenn eine gezielte Behandlung durchgeführt wird. MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) sehen durch diese Ergebnisse auch ihre Auffassung bestätigt, daß der Organbefall nicht immer als eine Generalisation anzusprechen ist, sondern meistens eher eine lokal begrenzte Ausbreitung darstellt.
Auch andere im Schrifttum veröffentlichte Beobachtungen zeigen, daß ein extraglandulärer Befall bei der Lymphogranulomatose nicht gleich als ein ungünstiges prognostisches Zeichen bewertet werden darf. So kamen STUHLBARG und ELLIS (1965) bei ihren Untersuchungen sogar zu dem Ergebnis, daß Patienten mit Knochenbefall eine um Jahre längere durchschnittliche Überlebensdauer erreichten als die Kranken, bei denen die klinischen Manifestationen auf die weichen Gewebe begrenzt waren. Die Mitteilung der Autoren, es scheine, in

den meisten Fällen seien die Knochenherde vom benachbarten Gewebe aus entstanden, unterstüzt die Auffassung von MUSSHOFF und Mitarbeitern (1966). Auch FUCILLA und HAMANN (1961) vertreten den Standpunkt, das Auftreten von Knochenherden wirke sich nicht bedeutsam auf die Prognose aus.
Im eigenen Krankengut ergab sich besonders für eine kleine Gruppe Patienten im Stadium IV, bei denen sich neben Lymphdrüsenschwellungen eine Vergrößerung der Milz fand, eine hohe Lebenserwartung (Tabelle 17). Im Gegensatz zu dieser Beobachtung vertreten CURTI und MAURER (1959) die Ansicht, bei Patienten, bei denen am Bestrahlungsbeginn ein Milztumor vorliege, sei die Prognose von vornherein besonders ungünstig.
Bei dem auswertbaren Material ergab sich eine mittlere Remissionsdauer von 16,33 Monaten für die gestorbenen und und 14,23 Monaten für die noch lebenden Patienten (Tabelle 18). Bei der letztgenannten Gruppe handelt es sich jedoch nur um die abgeschlossenen symptomlosen Intervalle, unberücksichtigt blieben die am Stichtag bei 30 Patienten bestehenden Remissionen, die zu diesem Zeitpunkt zwischen 2 und 123 Monaten andauerten (Abbildung 4). CURTI und MAURER (1959) kamen vergleichsweise auf eine durchschnittliche rezidivfreie Zeit von 17 Monaten sowohl bei den Lebenden als auch den Verstorbenen, und MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) errechneten bei 128 gestorbenen Patienten für die erste Remission eine mittlere Dauer von 12 Monaten.
Die Kranken, bei denen kein symptomfreies Intervall beobachtet werden konnte, hatten im Durchschnitt eine um drei Jahre kürzere Lebenserwartung als die Fälle, bei denen Remissionen auftraten - also ein sehr großer Unterschied.

In ihren Untersuchungen konnten MUSSHOFF und Mitarbeiter (1966) feststellen, je länger die erste Remission andauert, umso länger ist die Überlebenszeit. Um eine erste Remission, eine möglichst langanhaltende, zu erreichen, empfehlen die Autoren, bei Kranken mit noch nicht ausgedehntem Krankheitsbefall zuerst eine Strahlenbehandlung mit Herdvernichtungsdosen und eine zusätzliche prophylaktische Be-

strahlung durchzuführen, weil dies die wirksamsten Mittel sind. Diese Folgerungen entsprechen auch den von BAUER (1953) und OBRECHT und CASPERS (1960) ermittelten Ergebnissen; sie fanden bei ihren vergleichenden Analysen für die mit Röntgenstrahlen behandelten Fälle deutlich bessere Überlebenszeiten und längerdauernde Remissionen als für die Patienten, bei denen eine Kombinationsbehandlung erfolgte. Die niedrigsten Werte ergaben sich bei den rein chemotherapeutisch behandelten Patienten, wie OBRECHT und CASPERS (1960) beobachten konnten.
Bei der Bewertung des therapeutischen Erfolges nach verschiedenen Bestrahlungsmethoden läßt sich feststellen, daß mit der Einführung der Hochvolttherapie eine Verlängerung der Lebenserwartung beim Morbus Hodgkin eingetreten ist. Die Verbesserung der Behandlungsergebnisse, bedingt wohl durch die bessere Verträglichkeit und die Möglichkeit, höhere Dosen zu verabreichen, demonstriert der Vergleich der prozentualen Überlebensraten (Tabelle 19, Abbildung 5). Für die Patienten, bei denen die konventionelle Röntgentherapie durchgeführt wurde, liegt der Sterblichkeitsgrad nach den einzelnen Jahresfristen höher als für die Fälle mit Hochvolttherapie. Besonders deutlich sind die Unterschiede bei den 4- und 5-Jahres-Überlebensraten, hier findet sich bei den mit Hochvoltbestrahlung behandelten Patienten eine um 24% und um 20% bessere Lebenserwartung.

Über die mittlere Überlebensdauer (27,14 Monate) der mit Hochvolttherapie bestrahlten Patienten läßt sich keine gültige Aussage machen, denn da noch 2/3 dieses Kollektivs am Ende der Beobachtungszeit leben, verändert sich dieser Wert ständig. Dies trifft, wenn auch in geringerem Maße, ebenso für die beiden anderen Behandlungsgruppen zu (Tabelle 19a). Die Kranken, bei denen zuerst die konventionelle Röntgentherapie gegeben und später die Hochvolttherapie angewandt wurde, erreichten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 49,25 Monaten - gegenüber 37,60 Monaten der Gruppe der allein mit konventionellen Röntgenstrahlen behandelten Fälle. Dieser Unterschied in der mittleren Überlebensdauer gibt einen Hinweis auf bessere Behandlungser-

gebnisse nach Beginn der Hochvolttherapie, wenn er auch keinen wirklichen Vergleich der Therapieerfolge nach den verschiedenen Bestrahlungsmethoden darstellen kann.

Über frühere Behandlungsergebnisse bei der Lymphogranulomatose aus den Röntgen-Radium-Abteilungen der Medizinischen und Chirurgischen Universitätskliniken Tübingen berichtete BAUER 1953. In den Jahren 1923 bis 1947, in denen verschiedene Bestrahlungsarten angewandt wurden, konnten mit Änderung der Bestrahlungsmethode und Dosierung längere Überlebenszeiten erzielt werden. Eine Gruppe von 55 Patienten, von 1940 bis 1947 behandelt und mit weit höheren Dosen als bis dahin üblich bestrahlt, erreichte eine mittlere Überlebenszeit nach Therapiebeginn von 46,2 Monaten. Eine Überlebensdauer von 15,1 Monaten ergab sich für 25 Fälle, bei denen zwischen 1947 und 1951 eine Kombinationsbehandlung mit Röntgenstrahlen und Dichloren durchgeführt worden war. Von der ersten Gruppe lebten zum Zeitpunkt der Ermittlung noch 7, von den kombiniert behandelten Fällen noch 6 Patienten.
Die Beeinflussung der Lymphogranulomatose durch die verschiedenen Behandlungsformen wurde nicht untersucht; da die meisten Patienten mit Chirurgie und Strahlen- und Chemotherapie behandelt wurden, sind die therapeutischen Erfolge der einzelnen Maßnahmen schwer zu beurteilen.

In allen Veröffentlichungen wird die Strahlenbehandlung als das Mittel der größten Wirksamkeit bezeichnet, an dessen entscheidendem prognostischen Einfluß nicht gezweifelt werden kann. Daneben wird auch der Chemotherapie, die besonders bei Verlaufsformen mit schwerer Allgemeinsymptomatik und in fortgeschrittenen Stadien nicht zu entbehren ist, großer Wert zugemessen. Doch daß die Gabe von Zytostatika zu einer Verlängerung der Lebensdauer führt, ist bisher nicht bewiesen (KARNOFSKY, 1966; MUSSHOFF, STRICKSTROCK u. BOUTIS, 1967).
Die Deutung therapeutischer Erfolge wird auch durch die Natur der Erkrankung erschwert; spontane Remissionen können auftreten, und so läßt sich nicht sagen, ob jede Re-

mission als Folge der durchgeführten Behandlung angesprochen werden kann. Darum ist bei jedem Versuch, die Wirkung einer Behandlungsart zu beurteilen, stets zu bedenken, daß zwei Faktoren wirksam sind - die biologische Aktivität der Erkrankung und die Wirkung der Behandlung (MEIGHAN u. RAMSAY, 1963).

Wenn die Spätprognose des Morbus Hodgkin in den meisten Fällen auch noch immer als ungünstig angesehen werden muß, so weisen doch Berichte (ODENTHAL, 1953; RUBIN, 1965; KAPLAN, 1966) darauf hin, daß nach intensiver Strahlentherapie bei noch lokalisierten Formen der Erkrankung eine dauernde Heilung der Lymphogranulomatose erzielt werden kann.

E. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über 115 Fälle mit Lymphogranulomatose berichtet, die in der Zeit vom 1. 1. 1956 bis 31. 12. 1966 im Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen behandelt wurden. Am Stichtag waren 62 Patienten verstorben.

Auswertung des Krankengutes und die Ergebnisse:

1. Die Geschlechtsverteilung zeigt einen häufigeren Befall bei Männern (55,65%) als bei Frauen (44,35%).
2. Alle Altersstufen sind betroffen, bevorzugt die jüngeren und mittleren Jahrgänge. Bei beiden Geschlechtern liegen die Gipfelwerte in der 3. Lebensdekade.
3. Das Krankengut wird in vier klinische Stadien eingeteilt, und es wird ein Überblick über die Häufigkeit der Lokalisationen gegeben.
4. Alle Patienten wurden mit Strahlentherapie und zum Teil zusätzlich mit Chemotherapie behandelt. Während der Beobachtungszeit wurde zuerst die konventionelle Röntgenbestrahlung, später die Hochvoltbestrahlung angewandt.
5. Die 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektivs beträgt 41,2%. Für das weibliche Geschlecht ergibt sich eine bessere Lebenserwartung (5-Jahres-Überlebensrate 44,4%) als für das männliche (38,8%).
6. Für 62 verstorbene Patienten findet sich eine mittlere Überlebensdauer von 31,27 Monaten und wiederum ein längeres Überleben der Frauen (35,96 Monate) als der Männer (27,88 Monate).
7. Die durchschnittliche Überlebensdauer wird mit zunehmendem Alter kürzer. Die höchste mittlere Überlebensdauer erreicht die Gruppe der 1o-19 jährigen Patienten (46,00 Monate).
8. Mit der längeren Dauer der Anamnese wird die mittlere Überlebensdauer kürzer.
9. Die mittlere Überlebensdauer beträgt im Stadium I 43,92 Monate, im Stadium II 34,08 Monate, im Stadium III 11,71 Monate und im Stadium IV 26,42 Monate.
10. Die mittlere Remissionsdauer beträgt 16,33 Monate.

11. Es zeigt sich eine Überlegenheit der Hochvolttherapie (5-Jahres-Uberlebensrate 60%) gegenüber der konventionellen Röntgentherapie (5-Jahres-Überlebensrate 40%). Die eigenen Ergebnisse werden mit Befunden in der Literatur verglichen und ihr Einfluß auf das Überleben wird erörtert. Es ergibt sich der Schluß, daß die einzelnen Faktoren allgemein eine prognostische Beurteilung erlauben, doch im Einzelfall keine sichere Vorhersage ermöglichen.

F. Literaurverzeichnis

v. ALBERTINI: Pathologie des Lymphogranuloms und anderer Lymphknoten - Erkrankungen. Helvet. med. Acta 20, 275 - 276 (1953).

ASCHOFF, L.: Die lymphatischen Organe. Beihefte zur "Medizinischen Klinik". 1. Heft (1926).

BAENSCH, W.: Unsere Erfahrungen in der Behandlung der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 56, 541 - 547 (1936).

BAUER, R.: Die Strahlentherapie der Retikulosen unter besonderer Berücksichtigung der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 91, 65 - 80 (1953).

BOCK, H.E.: Klinik und interne Therapie der Retikulosen unter besonderer Berücksichtigung der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 91, 46 - 64 (1953).

BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie. 3.Aufl. München - Berlin: Urban & Schwarzenberg 1960.

CHAOUL, H. und K. LANGE: Die Röntgenbestrahlung bei der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 15, 620 - 623 (1923).

CURTI, G. und H.-J. MAURER: Die Behandlungsergebnisse der Lymphogranulomatose Hodgkin am Röntgeninstitut des Inselspitals und der Universität Bern. Strahlenforschung und Krebsbehandlung 43, 237 - 242 (1959).

FAYOS, J., R. HENDRIX, V. MACDONALD and I. LAMPE: Hodgkin's Disease - A Review of Radiotherapeutic Experience. Americ. Journal of Roentgenology 93, 557 - 567 (1965).

FIEBELKORN, H.-J., E. SCHERER und W. KERSTEN: Die Strahlentherapie der Lymphogranulomatose. Ärztliche Wschr. 9.Jg., 781 - 785 (1954).

FREI, E., III and J.F. GAMBLE: Progress in the Chemotherapy of Hodgkin's Disease. Cancer 19, 378 - 384 (1966).

FUCILLA, I.S. and A. HAMANN: Hodgkin's Disease in Bone. Radiology 77, 53 - 60 (1961).

GILBERT, R.: Die Strahlenbehandlung der Lymphogranulomatose. Anatomisch-klinische Grundlagen; Richtlinien für ihre Durchführung; Resultate. Strahlentherapie 64, 377 - 391 (1939).

GRACE, J.T. and A. MITTELMAN: Surgery in the Management of Hodgkin's Disease. Cancer 19, 351 - 355 (1966).

GROSS, R., J. ZACH und H.K. SCHULTEN: Die Lymphogranulomatose. Diagnostisch-prognostische Hinweise anhand von 700 Fällen. Dtsch. Med. Wschr. 91.Jg., 521 - 529 (1966).

HEALY, R.J., H.I. AMORY and M. FRIEDMAN: Hodgkin's Disease - A Review of Two Hundred and Sixteen Cases. Radiology 64, 51 - 55 (1955).

Heilmeyer, L. und H. Begemann: Handbuch der Inneren Medizin. 4.Aufl.Bd.II Berlin - Göttingen - Heidelberg: Springer 1951.

HEILMEYER, L.: Neues über Diagnostik und Therapie der Lymphogranulomatose. Münch. Med. Wschr. 108.Jg., 349 - 356 (1966).

HERMS, H.-J.: Lymphogranulomatose: Wert und Technik der Strahlenbehandlung. Strahlentherapie 128, 225 - 234 (1965).

HILTON, G. and P.M. SUTTON: Malignant Lymphomas: Classification, Prognosis, and Treatment. Lancet 1962 I, 283 - 287.

HOHL, K., PH. SARASIN und W. BESSLER: Therapie und Prognose der Lymphogranulomatose, Zürcher Erfahrungen von 1922 - 1950. Oncologia 4, 1 - 20 (1951).

KAPLAN, H,S.: The Radical Radiotherapy of Regionally Localized Hodgkin's Disease. Radiology 78, 553 - 561 (1962).

KAPLAN, H.S.: Role of Intensive Radiotherapy in the Management of Hodgkin's Disease. Cancer 19, 356 - 367 (1966).

KARNOFSKY, D.A.: Chemotherapy. Jama 191, 30 - 31 (1965).

KARNOFSKY, D.A.: Chemotherapy of Hodgkin's Disease. Cancer 19, 371 - 377 (1966).

LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart: Thieme 1959.

MEIGHAN, S.S. and I.D. RAMSAY: Survival in Hodgkin's Disease. Brit.J. of Cancer 17, 24 - 36 (1963).

MOESCHLIN, S.: Fortschritte der Hämatologie. Schweiz. Med. Wschr. 90, 1141 - 1147 (1960).

MUSSHOFF, K., L. BOUTIS, A.M. LASZLO und I. LASZLO: Prognostische Krankheitssymptome und -zeichen bei Morbus Hodgkin und ihre Bedeutung für die Therapie der Erkrankung. Strahlentherapie 131, 482 - 504 (1966).

MUSSHOFF, K., K.-H. STRICKSTROCK und L. BOUTIS: Indikation zur Behandlung der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 133, 161 - 175 (1967).

OBRECHT, P. und I. CASPERS:	Zur Frage des Therapieeinflusses bei Lymphogranulomatose. Schweiz. Med. Wschr. 90, 1202 - 1205 (1960).
ODENTHAL, F.:	Die Behandlung der Leukämien und Hämoblastosen des reticuloendothelialen Systems mit der Chemotherapie, den radioaktiven Isotopen und der Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie 91, 93 - 98 (1953).
PETERS, M.V.:	A Study of Survivals in Hodgkin's Disease Treated Radiologically. Americ. J. of Roentgenology and Radium Therapy 63, 299 - 311 (1950).
PETERS, M.V., R.E. ALISON and R.S. BUSH:	Natural History of Hodgkin's Disease as Related to Staging. Cancer 19, 308 - 316 (1966).
RATKÓCZY, N.:	Herdvernichtungsdosen in der Röntgentherapie der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 56, 325 - 336 (1936).
RUBIN, P.:	Hodgkin's Disease - Curability of Localized Hodgkin's Disease by Surgery, Radiotherapy, and Chemotherapy. Jama 191, 25 and 32 (1965).
RUBIN, P.:	Advanced Hodgkin's Disease - Chemotherapy, Radiotherapy, and Special Considerations in Pregnancy and Childhood. Jama 191, 314 (1965).
SCOTT, R.M. and H.E. BRIZEL:	Time-Dose Relationships in Hodgkin's Disease. Radiology 82, 1043 - 1049 (1964).
SLAUGHTER, D.P.:	Radical Surgery. Jama 191, 26 - 27 (1965).
STASEK, V.:	Ergebnisse der Strahlentherapie bei malignen Lymphomen. Strahlentherapie 133, 27 - 41 (1967).
STUHLBARG, J. and F.W. ELLIS:	Hodgkin's Disease of Bone - Favorable Prognostic Significance? Americ. J. of Roentgenology 93, 568 - 572 (1965).
TOPOL, O.:	Die Röntgenbehandlung des Lymphogranuloms und ihre Heilergebnisse. Radiobiol. Radiother. 2, 87 - 93 (1961).
TRUBESTEIN, H.:	Beitrag zur Behandlung der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 99, 526 - 535 (1956).
ULTMANN, J.E.:	Clinical Features and Diagnosis of Hodgkin's Disease. Cancer 19, 297 - 307 (1966).
VIDEBAEK, A.:	The Course and Prognosis of Hodgkin's Disease. Acta Med. Scand. 136, 203 - 208 (1950).

VOGELSANG, K.-H. und A. TÖBBEN: Ein Beitrag zur Prognose und Therapie der Lymphogranulomatose. Strahlentherapie 101, 77 - 87 (1956).

zum WINKEL, K.: Die Strahlentherapie der Lymphogranulomatose. Med. Klinik 60. Jg., 1903 - 1909 (1965).

WINTERHALTER, K.H.: Verlauf und Prognose der Lymphogranulomatose anhand von 140 Fällen. Medizinische Dissertation, Zürich 1961.

Lebenslauf

Am 24. Mai 1935 wurde ich, Annemargret Niebuhr, als Tochter des Landwirtes Ratje Niebuhr und seiner Frau Margarete geb. Meyer in Neddernhude, Kreis Verden/Aller, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Ritzenbergen und in Oiste, erfolgte im Frühjahr 1946 der Übergang auf die Oberschule für Mädchen in Verden/Aller, wo ich im März 1955 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1956 begann ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen mit dem Studium der Medizin. Im September 1958 legte ich am Friedrich-List-Gymnasium in Reutlingen das Kleine Latinum ab. Im Juli 1959 bestand ich in Tübingen das Physikum.

Während des zweiten und dritten klinischen Semesters studierte ich an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel, kehrte dann nach Tübingen zurück und legte hier im Juni 1964 das medizinische Staatsexamen ab.